



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

EFEITOS DA FLUOXETINA SOBRE A ODONTOGÉNESE E O DESENVOLVIMENTO DOS TECIDOS MINERALIZADOS DOS DENTES

Trabalho submetido por
Déborah Daniella Diniz Fonsêca
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Setembro, 2020



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**EFEITOS DA FLUOXETINA SOBRE A ODONTOGÉNESE E O
DESENVOLVIMENTO DOS TECIDOS MINERALIZADOS DOS
DENTES**

Trabalho submetido por
Déborah Daniella Diniz Fonsêca
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Professor Doutor Carlos Monteiro

Setembro, 2020

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu esposo Carlos, companheiro de todos os momentos, às minhas filhas Lara e Isabela, alegria constante, à minha mãe Auxiliadora, símbolo de força e perseverança, à minha avó Maria Diniz, expressão de fé e união. Especialmente ao meu avô Antônio Diniz, fonte inesgotável de inspiração, exemplo, incentivo e orgulho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador Professor Doutor Carlos Monteiro pelo incentivo, alegria, apoio e disponibilidade em poder me orientar neste trabalho, agradeço pelo crescimento profissional e pessoal e por construir juntamente comigo esta importante etapa da minha trajetória.

Agradeço a todos os professores desta Instituição pelo acolhimento, paciência, por todas as horas dedicadas ao ensino, pelo conhecimento compartilhado, pela confiança depositada e pelo empenho em querer nos fazer aprender mais.

Agradeço a todos os funcionários, especialmente aos funcionários da Clínica, por não medirem esforços em nos ajudar com presteza e dedicação.

Agradeço ao Instituto Universitário Egas Moniz, toda a reitoria e direção, por tornarem possível um ensino de excelência aos seus alunos. Agradeço toda dedicação, disponibilidade e compromisso para com seus alunos. É o sentimento de orgulho que me acompanhará por ter feito parte desta instituição.

Agradeço a todos os meus colegas de turma e da universidade por terem contribuído positivamente em todos os momentos, sempre um ajudando o outro a seguir firme e com alegria. Sem dúvida enriqueceram-me pessoalmente e profissionalmente.

Agradeço também aos meus amigos que moram no Brasil e, mesmo com a distância, não mediram esforços em ajudar e incentivar.

Por fim, agradeço a minha base, minha família, a quem devo tudo o que sou hoje, mãe, avós, esposo, mãe, filhas. Aos que moram no Brasil, meus primos e tios, que não medem esforços em ajudar-me, em incentivar-me e tranquilizar-me para que nossos sonhos sejam realizados. Sempre fonte de inspiração e grande orgulho.

RESUMO

A depressão é uma doença comum em mulheres na idade fértil, durante a gravidez e no período pós-parto. Pelo impacto negativo sobre a gestação e o feto, a depressão tende a ser tratada com o uso de psicofármacos. A fluoxetina, que faz parte do grupo dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina, é um dos fármacos recomendados para o tratamento da depressão na gravidez por ser considerado um antidepressivo de menor risco. A serotonina é uma substância importante no desenvolvimento embrionário. Pesquisas relatam que o sistema serotoninérgico pode estar associado ao desenvolvimento de diferentes tecidos, incluindo o desenvolvimento dentário, a odontogênese, então, qualquer perturbação no sistema serotoninérgico pode acarretar problemas no desenvolvimento dos tecidos a ele associados. É principalmente no primeiro trimestre da gravidez que o complexo craniofacial se desenvolve. A odontogênese é a consequência de um complexo de interações entre dois tecidos embrionários, o epitélio do primeiro arco branquial e o ectomesênquima, derivado das células da crista neural, responsáveis pela formação dos elementos dentários. Os tecidos do dente humano podem ser vulneráveis a alguns medicamentos, logo, perturbações de ordem sistêmica durante as fases de desenvolvimento embrionário poderão deixar sequelas permanentes nos dentes. Muitos efeitos colaterais dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina são descritos na literatura, mas pouco se sabe sobre seus possíveis efeitos em tecidos mineralizados dos dentes. O objetivo deste trabalho foi avaliar, através de uma revisão bibliográfica nas bases de dados PUBMED/MEDLINE, B-On, LILACS, SciELO, os efeitos da fluoxetina sobre a odontogênese e sobre o desenvolvimento dos tecidos mineralizados dos dentes.

Palavras chave: Sistema serotoninérgico; Fluoxetina; Odontogênese; Desenvolvimento dentário

ABSTRACT

Depression is a common disease in women of childbearing age, during pregnancy and in the postpartum period. Due to the negative impact on pregnancy and the fetus, depression tends to be treated with the use of psychotropic drugs. Fluoxetine, which is part of the group of selective serotonin reuptake inhibitors, is one of the drugs recommended for the treatment of depression in pregnancy because it is considered a less risky antidepressant. Serotonin is an important substance in embryonic development. Researches report that the serotonergic system may be associated with the development of different tissues, including tooth development, odontogenesis, so any disturbance in the serotonergic system can cause problems in the development of the tissues associated with it. It is mainly in the first trimester of pregnancy that the craniofacial complex develops. Odontogenesis is the consequence of a complex of interactions between two embryogenic tissues, the epithelium of the first branchial arch and the ectomesenchyma, derived from the cells of the neural crest, responsible for the formation of dental elements. Human tooth tissues can be vulnerable to some medications, so systemic disorders during the stages of embryonic development can leave permanent sequelae in teeth. Many side effects of selective serotonin reuptake inhibitors are described in the literature, but little is known about their possible effects on mineralized tissues of the teeth. The objective of this work was to evaluate, through a bibliographic review in the databases PUBMED / MEDLINE, B-On, LILACS, SciELO, the effects of fluoxetine on odontogenesis and on the development of mineralized tissues of the teeth.

Keywords: Serotonergic system; Fluoxetine; Odontogenesis; Teeth development

SOMMAIRE

La dépression est une maladie courante chez les femmes en âge de procréer, pendant la grossesse et pendant la période post-partum. En raison de l'impact négatif sur la grossesse et le fœtus, la dépression a tendance à être traitée avec l'utilisation de médicaments psychotropes. La fluoxétine, qui fait partie du groupe des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, est l'un des médicaments recommandés pour le traitement de la dépression pendant la grossesse car elle est considérée comme un antidépresseur moins risqué. La sérotonine est une substance importante dans le développement embryonnaire. La recherche rapporte que le système sérotoninergique peut être associé au développement de différents tissus, y compris le développement dentaire, l'odontogenèse, de sorte que toute perturbation du système sérotoninergique peut entraîner des problèmes dans le développement des tissus qui lui sont associés. C'est principalement au cours du premier trimestre de la grossesse que se développe le complexe craniofacial. L'odontogenèse est la conséquence d'un complexe d'interactions entre deux tissus embryogènes, l'épithélium du premier arc branchial et l'ectomésenchyme, dérivé des cellules de la crête neurale, responsable de la formation des éléments dentaires. Les tissus dentaires humains peuvent être vulnérables à certains médicaments, de sorte que les troubles systémiques au cours des stades de développement embryonnaire peuvent laisser des séquelles permanentes dans les dents. De nombreux effets secondaires des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine sont décrits dans la littérature, mais on en sait peu sur leurs effets possibles sur les tissus minéralisés des dents. L'objectif de ce travail était d'évaluer, à travers une revue bibliographique dans les bases de données PUBMED / MEDLINE, B-On, LILACS, SciELO, les effets de la fluoxétine sur l'odontogenèse et sur le développement des tissus minéralisés des dents.

Mots-clés: Système sérotoninergique; Fluoxetine; Odontogenèse; Développement des dents

ÍNDICE GERAL

I. INTRODUÇÃO	13
II. DESENVOLVIMENTO	15
2.1 Serotonina.....	15
2.1.1 Biossíntese	16
2.1.2 Mecanismo de ação.....	19
2.1.2.1 Transportador de membrana 5-HTT	20
2.1.3 Funções da Serotonina.....	22
2.1.4 Serotonina, morfogênese e desenvolvimento craniofacial	23
2.1.5 Serotonina e odontogênese	26
2.2 Fluoxetina	28
2.2.1 Classificação dos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina	29
2.2.2 Estrutura química da fluoxetina	29
2.2.3 Mecanismo de ação dos ISRSs	30
2.2.4 Uso da fluoxetina na depressão	31
2.2.5 Papel da fluoxetina na odontogênese	33
2.2.6 Outros efeitos da fluoxetina no desenvolvimento	38
2.3 Odontogênese.....	42
2.3.1 Odontogênese e complexo dentino-pulpar	42
2.3.2 Esmalte.....	49
2.3.3 Alterações do desenvolvimento	50
III. CONCLUSÃO	53
IV. REFERÊNCIAS.....	55
ANEXOS	61

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Imagem 2D da estrutura da serotonina (5-HT).....15

Figura 2 – Imagem 3D da estrutura da serotonina (5-HT).....15

Figura 3 – Representação química da biossíntese de 5-HT a partir de triptofano 16

Figura 4 – Representação esquemática da síntese de serotonina no nível central em um neurónio do núcleo da rafe. O triptofano (Trp), precursor da síntese de serotonina (5-HT), fornecido pelos alimentos, é transformado em 5-hidroxitriptofano (5-HTP) a partir do triptofano hidroxilase (TPH2) (etapa 1). O aminoácido aromático descarboxilase (DAAA) transforma 5-HTP em 5-HT (etapa 2). O 5-HT é então armazenado em vesículas usando um transportador vesicular, o transportador de monoamina vesicular tipo 2 (etapa 3). A libertação do 5-HT depende da entrada de cálcio (etapa 4). O 5-HT age então em um dos diferentes subtipos de recetores serotoninérgicos (etapa 5). A maioria do 5-HT libertado é então recapturada usando o transportador serotoninérgico (SERT) (etapa 6). O serotoninador recuperado se reintegra em vesículas (etapa 7) ou, via monoamina oxidase tipo A (MAO-A), é degradado em ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) (etapa 8)17

Figura 5 - Transmissão do 5-HT no sistema nervoso central – A; Efeitos da inibição do transportador de serotonina (5-HTT) – B; O 5-HT é sintetizado por neurónios pré-sinápticos e armazenado em vesículas – i; As vesículas ligam-se à membrana celular após um estímulo apropriado para libertar 5-HT na fenda sináptica por exocitose – ii; O 5-HT ativa os recetores pós-sinápticos para estimular o neurónio pós-sináptico – iii: Captação de 5-HT pelos transportadores de serotonina (5-HTT) e controlo da duração dos efeitos do 5-HT, reciclar ou degradar 5-HT – iv; Inibição do 5-HTT (administração de ISRSs) - impede a captação de 5-HT e consequente acumulação na fenda sináptica com prolongamento de seus efeitos – v..... 21

Figura 6 – Imagem 2D da estrutura da fluoxetina.....30

Figura 7 – Imagem 3D da estrutura da fluoxetina.....	30
Figura 8 – Banda epitelial primária.....	43
Figura 9 – Formação das lâminas vestibular e dentária a partir da banda epitelial primária	43
Figura 10 – Fase de botão.....	44
Figura 11 – Fase de campuz. Germe dentário e seus componentes.....	45
Figura 12 – Fase de campânula. Germe dentário e seus componentes.....	46
Figura 13 – Fase inicial da dentinogénese.....	48

LISTA DE SIGLAS

ADTs - antidepressivos tricíclicos

B-On - Biblioteca do conhecimento on-line

DAAA - Aminoácido aromático descarboxilase

FDA - Food and Drug Administration

ISRS(s) – Inibidor(es) seletivo(s) da recaptação de serotonina

HPPRN - hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido

5-HT - 5-hidroxitriptamina (Serotonina)

5-HTP - 5-hidroxitriptofano

5-HTT - Transportador de serotonina

LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MAO - Monoamina oxidase

MAO-A - Monoamina oxidase tipo A

MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

OMS - Organização Mundial da Saúde

PUBMED – Public Medline

SciELO - Scientific Electronic Library Online

SERT - Transportador serotoninérgico

SNC - Sistema Nervoso Central

TPH – Enzima triptofano hidroxilase

Trp - l-triptofano

I. INTRODUÇÃO

A depressão é reconhecidamente um problema de saúde pública mundial e interfere de modo decisivo na vida pessoal, profissional, social e económica (Campigotto *et al.*, 2008). Alguns doentes dependem do uso de psicofármacos para minimizar os danos causados pela depressão e, quando a doença atinge mulheres grávidas, o médico se depara com um conflito, pois possui dois doentes diferentes, a mãe e o feto. Ao mesmo tempo em que prima pelo bem-estar materno, deve estar atento à transferência placentária de drogas e à exposição do feto a agentes teratogénicos ou tóxicos que podem comprometer o seu desenvolvimento ou mesmo sua vida futura (Cavalli *et al.*, 2006).

A fluoxetina, que faz parte do grupo dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), é um dos fármacos eleitos e recomendados para o tratamento da depressão na gravidez por ser considerado um antidepressivo de menor risco (Direção Geral de Saúde, 2012). No entanto, várias drogas são capazes de atravessar a barreira placentária e algumas delas possuem efeitos teratogénicos sobre o feto. Os ISRSs podem provocar alterações e desordens no desenvolvimento embrionário, principalmente nos três primeiros meses de vida intra-uterina, devido à velocidade com que ocorrem a multiplicação e a diferenciação celular, o que pode dar margem para que o fármaco promova alterações no feto (Campigotto *et al.*, 2008).

O sistema serotoninérgico destaca-se entre os sistemas de neurotransmissores envolvidos na modulação do desenvolvimento e do crescimento promovendo a regulação das interações epitélio-mesenquimais, estimulando a migração e a diferenciação celular durante a formação do tubo neural e arcos branquiais promovendo o surgimento de diferentes tecidos, incluindo o desenvolvimento dos dentes. Então, qualquer perturbação no sistema serotoninérgico pode acarretar problemas no desenvolvimento dos tecidos a ele associados, incluindo o desenvolvimento dentário (Moiseiwitsch, 2000).

Nas primeiras semanas de vida intra-uterina, a continuar durante anos após o nascimento, inicia-se a odontogénese, processo pelo qual se dá a formação do dente (Guedes-Pinto & Mello-Moura, 2016). Começa como resultado da interação entre o

epitélio oral e o ectomesênquima subjacente, originando a banda epitelial primária e, em seguida, a lâmina dentária (Katchburian & Arana, 2012). Este processo pode ser explicado através dos seguintes eventos: fase de botão, fase de capuz, fase de campânula ou sino, fase da coroa e fase da raiz (Bei, 2015; Nanci, 2013; Wright *et al.*, 2015).

Os tecidos do dente, bem como os tecidos de outros órgãos do corpo humano, são susceptíveis a inúmeros fatores como privação nutricional, alterações metabólicas, anomalias hereditárias, anormalidades neurológicas, algumas infecções e também alguns medicamentos. Qualquer perturbação de ordem sistêmica, mesmo que de curta duração, durante as fases de desenvolvimento embrionário, poderá deixar sequelas permanentes nos dentes (Cavalli *et al.*, 2006).

A relativa segurança e tolerabilidade da fluoxetina proporcionaram a sua rápida aceitação como os antidepressivos mais comumente prescritos, principalmente na gestação (Costa *et al.*, 2010; Creeley & Denton, 2019). Esta ampla utilização da fluoxetina desperta imenso interesse na realização de diversos estudos e pesquisas nas diversas áreas médicas.

Apesar do grande número de pesquisas, ainda são poucos os trabalhos que avaliam a influência de inibidores seletivos da recaptação de serotonina no desenvolvimento dentário. Entender o papel da serotonina no organismo humano é fundamental a fim de compreender as possíveis ações dos ISRSs neste organismo. Diante do exposto, este trabalho tem como objetivo, através de uma revisão da literatura, avaliar os efeitos da fluoxetina sobre a odontogênese e sobre o desenvolvimento dos tecidos mineralizados dos dentes. Para realização deste trabalho, foi feita uma revisão bibliográfica nas bases de dados PUBMED/MEDLINE, B-On, LILACS, SciELO.

II. DESENVOLVIMENTO

2.1 Serotonina

O neurotransmissor 5-HT é uma monoamina que foi inicialmente chamada de serotonina por ter sido identificado como um agente sérico (sero) e por desempenhar ação no tônus vascular (tonina). Esta monoamina é chamada de 5-HT, pois este nome reflete a sua estrutura química, 5-hidroxitriptamina (Figuras 1 e 2) (Warden & Haney, 2008). A serotonina ou o 5-hidroxitriptamina (5-HT), uma indolamina da família das monoaminas, encontrada tanto na periferia quanto no sistema nervoso central (SNC), está presente principalmente no organismo como uma hormona local (autacóide) e em menor grau como um neurotransmissor (David & Gardier, 2016).

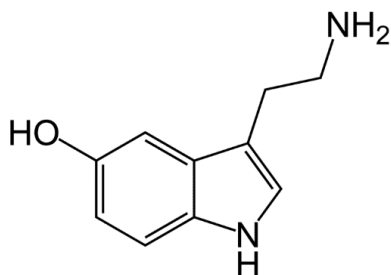


Figura 1 – Imagem 2D da estrutura da serotonina (5-HT) (“Serotonina”, 2020).

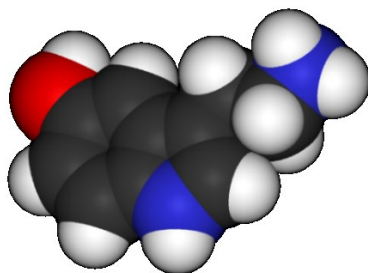


Figura 2 – Imagem 3D da estrutura da serotonina (5-HT) (“Serotonina”, 2020).

Existem dois grupos distintos de neurotransmissores sinápticos. Um dos grupos é composto por neurotransmissores de moléculas pequenas e de ação rápida e o outro é formado por um grande número de neuropeptídeos de tamanho molecular muito maior e que são, geralmente, de ação muito mais lenta. Os neurotransmissores que possuem

moléculas pequenas e de ação rápida são aqueles que induzem as respostas mais agudas do sistema nervoso, como a transmissão de sinais sensoriais para o encéfalo e dos sinais motores do encéfalo para os músculos. Estes neurotransmissores estão divididos em quatro classes, classe I (acetilcolina), classe II (aminas), da qual a serotonina faz parte, classe III (aminoácidos) e classe IV (Óxido nítrico) (Guyton & Hall, 2017).

Um grande número de estudos concentrou-se no papel da serotonina como neurotransmissor na região do sistema nervoso central, embora apenas uma pequena porcentagem da serotonina do corpo possa ser encontrada no cérebro maduro de mamíferos (Fouquet *et al.*, 2018). O 5-HT representa, dentro do sistema nervoso central, apenas cerca de 5% da quantidade total existente no corpo. Mais de 95% da quantidade de 5-HT do corpo é sintetizada por células especializadas, as enterocromafinas, espalhadas por todo o revestimento do epitélio do tracto gastrointestinal. Enquanto o 5-HT dentro do sistema nervoso central exerce um papel bem estabelecido como neurotransmissor, outras funções do 5-HT sintetizado pelas enterocromafinas foram identificadas. A maioria do 5-HT sintetizado no intestino contribui para várias condições hemostáticas envolvendo constrição ou dilatação de vasos sanguíneos, agregação plaquetária e coagulação sanguínea (Dhenain *et al.*, 2019).

2.1.1 Biossíntese

A biossíntese de 5-HT ocorre a partir de um precursor, o l-triptofano (Trp), um aminoácido considerado essencial, uma vez que é fornecido apenas pelos alimentos (David & Gardier, 2016) (Figura 3).

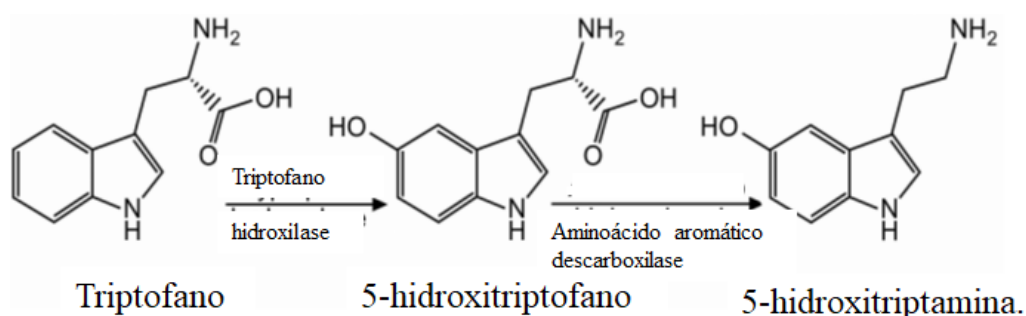


Figura 3: Representação química da biossíntese de 5-HT a partir de triptofano (Adaptado a partir de Warden & Haney, 2008).

O l-triptofano é transportado do sangue para o SNC por um transportador comum a outros aminoácidos neutros de cadeia longa. O 5-HT é sintetizado dentro da célula nervosa a partir do aminoácido triptofano, pelo enzima triptofano hidroxilase (TPH), que converte o triptofano em 5-hidroxitriptofano. Em seguida, o enzima L-aminoácido aromático descarboxilase converte o 5-hidroxitriptofano em 5-hidroxitriptamina. Seja em células enterocromafinas ou em núcleos da rafe, o l-Triptofano é transformado em 5-hidroxitriptofano pela TPH (Figura 4). Duas isoformas dessa enzima foram identificadas, a isoforma TPH1 encontrada na periferia (duodeno) e a isoforma TPH2 expressa principalmente no SNC (David & Gardier, 2016).

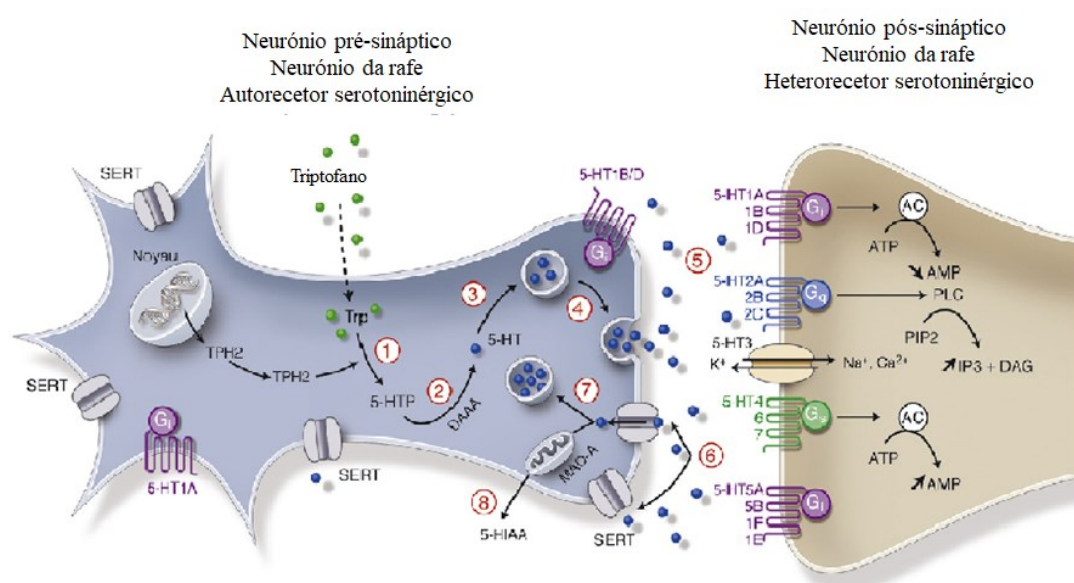


Figura 4: Representação esquemática da síntese de serotonina no sistema nervoso central em um neurônio do núcleo da rafe. O triptofano (Trp), precursor da síntese de serotonina (5-HT), fornecido pelos alimentos, é transformado em 5-hidroxitriptofano (5-HTP) a partir do triptofano hidroxilase (TPH2) (etapa 1). O aminoácido aromático descarboxilase (DAA) transforma 5-HTP em 5-HT (etapa 2). O 5-HT é então armazenado em vesículas usando um transportador vesicular, o transportador de monoamina vesicular tipo 2 (etapa 3). A liberação do 5-HT depende da entrada de cálcio (etapa 4). O 5-HT age então em um dos diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos (etapa 5). A maioria do 5-HT liberada é então recapturada usando o transportador serotoninérgico (SERT) (etapa 6). O serotonina recuperada se reintegra em vesículas (etapa 7) ou, via monoamina oxidase tipo A (MAO-A), é degradado em ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) (etapa 8) (Adaptado a partir de David & Gardier, 2016).

Os neurotransmissores constituídos de pequenas moléculas, como a serotonina, são sintetizados no citosol do terminal pré-sináptico (Guyton & Hall, 2017). Nos mamíferos, a serotonina pode ser produzida em células especializadas – as enterocromafinas. Os neurônios especializados na recepção da serotonina estão localizados na maioria dos órgãos; esses órgãos são estimulados a realizarem suas

funções quando moléculas de serotonina ocupam o recetor (Andrade *et al.*, 2003; Guyton & Hall, 2017). A serotonina pode ser encontrada principalmente em três áreas do corpo, na parede intestinal (onde aumenta a motilidade), nos vasos sanguíneos (onde causa constrição) e no sistema nervoso central (Dhenain *et al.*, 2019).

A serotonina é armazenada nas vesículas sinápticas usando um transportador vesicular, o transportador de monoamina vesicular 1 ou 2 encontrados, respetivamente, na periferia ou no SNC. O transportador de monoamina vesicular funciona como “antiportas”, usando um H^+ -ATPase e um gradiente de prótons para permitir a entrada de 5-HT nas vesículas até a sua libertação, envolvendo dois modos fisiológicos opostos, dependente do cálcio (Ca^{2+}) (exocitose) e o outro Ca^{2+} independente. A quantidade disponível de 5-HT endógena é modulada por um transportador seletivo de membrana de 5-HT, chamado de 5-HTT ou SERT, capaz de reajustar 80% do neurotransmissor libertado. O SERT é composto por 12 segmentos transmembranares, alguns dos quais são essenciais para a ligação de substratos exógenos ou para a sua atividade (David & Gardier, 2016).

O transporte de 5-HT é um processo ativo que envolve uma bomba de Na^+/K^+ -ATPase. Requer a formação de um complexo quaternário que exija um co-transporte de sódio e cloro antes de fixar o 5-HT no transportador. Uma vez formado esse complexo, uma mudança na conformação do transportador permite que 5-HT, sódio e cloro sejam translocados do exterior para o interior do neurónio. Acontece que o ião cloro facilita a fixação do 5-HT, enquanto o ião sódio permite a translocação do 5-HT (Chang, 1998 como citado em David, 2016). Após a dissociação do 5-HT, sódio e cloro do transportador, o potássio intracelular, por sua vez, é translocado do interior do neurónio para o exterior, onde se dissocia do transportador. O 5-HT é catabolizado por uma via enzimática mobilizadora monoamina oxidase tipo A (MAO-A) intra-neuronal e intra-mitocondrial. O produto de degradação de 5-HT pela MAO, um aldeído, é então oxidado por um metabólito principal do aldeído desidrogenase, o ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), que é excretado no LCR e que será então encontrado no sangue e, finalmente, na urina (Saura, 1992 como citado em David, 2016).

Após sintetizado e libertado pelas enterocromafinas, o 5-HT é secretado na corrente sanguínea, onde é absorvido e se acumula em grânulos densos de plaquetas.

Esses grânulos constituem o principal reservatório de 5-HT no organismo. Como tal, o 5-HT pode ser considerado um agente pleiotrópico (hormona). As plaquetas não têm a capacidade de síntese de 5-HT, embora contenham uma grande quantidade dessa substância (Fouquet *et al.*, 2018).

2.1.2 Mecanismo de ação

A sinalização de serotonina tem como característica típica a sua alta complexidade. A grande diversidade de recetores de serotonina, que tem sido amplamente estabelecida ao longo das últimas quatro décadas, garante esta característica (Göthert, 2013).

Os neurotransmissores formados de pequenas moléculas, após síntese no citosol do terminal pré-sináptico, entram nas vesículas sinápticas localizadas no terminal por meio de transporte ativo. Desta forma, cada vez que um potencial de ação atinge o terminal pré-sináptico, algumas poucas vesículas libertam ao mesmo tempo seu neurotransmissor na fenda sináptica. Este evento normalmente ocorre em questão de milissegundos ou menos. A ação subsequente ocorre nos recetores de membrana do neurónio pós-sináptico, também no período de milissegundos. Na maioria das vezes, o efeito que o neurotransmissor provoca é no sentido de aumentar ou diminuir a condutância através dos canais iónicos, como por exemplo o aumento da condutância ao sódio, que provoca excitação, ou o aumento da condutância ao potássio ou ao cloreto, o que causa inibição (Guyton & Hall, 2017).

As vesículas que armazenam e libertam neurotransmissores de molécula pequena são continuamente recicladas e utilizadas repetidas vezes. A vesícula se funde à membrana sináptica e se abre para liberar a substância transmissora. A membrana da vesícula se torna parte da membrana sináptica em um primeiro momento, entretanto, no período de segundos a minutos, a porção da vesícula aderida à membrana se invagina de volta ao interior do terminal pré-sináptico e desprende-se para formar uma nova vesícula. A nova membrana vesicular ainda contém as proteínas enzimáticas apropriadas ou as proteínas transportadoras necessárias para sintetizar e/ou armazenar a nova substância transmissora dentro da vesícula (Guyton & Hall, 2017).

Após a libertação do neurotransmissor, este reage diretamente com os recetores situados nas membranas do neurónio seguinte. Parte do neurotransmissor pode ser reaproveitada pelo próprio neurónio que o libertou e, para que haja o rearmazenamento, deve haver a receção do neurotransmissor libertado pelo próprio neurónio. Outra parte do neurotransmissor pode ser ainda metabolizada ou destruída por enzimas, e seus produtos eliminados no organismo (Andrade *et al.*, 2003).

A ação fisiológica da serotonina é realizada por cerca de quinze recetores serotoninérgicos agrupados em 7 famílias (família de recetores 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇). Exceto pelo recetor 5-HT₃, recetor de canal ou recetor ionotrópico, todos são recetores acoplados a uma proteína G ou recetores metabotrópicos. A homeostase do sistema serotoninérgico é assegurada por autorecetores serotoninérgicos (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}), uma enzima degradante, monoamina oxidase tipo A (MAO-A) e um transportador seletivo (o transportador de serotonina, denominado SERT ou 5-HTT). Esses autorecetores somatodendríticos ou terminais exercem um feedback inibitório sobre a atividade elétrica dos neurónios serotoninérgicos, o que tem como consequência a diminuição da síntese e libertação de 5-HT nas terminações dos neurónios (David & Gardier, 2016).

Os efeitos celulares do 5-HT são exercidos pela ativação de qualquer um dos 15 recetores diferentes. Através desses recetores, o 5-HT pode produzir efeitos opostos que aumentam a complexidade do sistema serotoninérgico. A atividade do 5-HT também depende em sua disponibilidade extracelular, que é parcialmente modulada pelo transportador específico de membrana 5-HTT. Este transportador remove o 5-HT secretado do meio extracelular quando não é mais necessário (David & Gardier, 2016).

2.1.2.1 Transportador de membrana 5-HTT

O 5-HTT, também conhecido como SERT, é um transportador de membrana plasmática altamente específico para a captação de 5-HT extracelular, ou seja, transportador de proteína monoamina que transporta serotonina da fenda sináptica para o neurónio pré-sináptico e que exerce um feedback inibitório sobre a atividade elétrica dos neurónios serotoninérgicos (David, 2016, Warden). O 5-HTT modula a

disponibilidade extracelular da serotonina, o que pode alterar a sua atividade, pois depende da sua disponibilidade extracelular (Fouquet *et al.*, 2018).

Esta proteína é o alvo de muitos medicamentos antidepressivos como os ISRSs (Figura 5). A estrutura desses transportadores permanece suposta, acredita-se, no entanto, que consiste em 12 domínios transmembranares com ambos os terminais amino e carboxi intracelulares e um grande loop extracelular que conecta os domínios transmembranares 3 e 4 contendo sítios de glicosilação. Cada transportador utiliza gradientes de iões transmembranares de Na⁺, Cl⁻ e K⁺, e um potencial interno negativo da membrana para o transporte acoplado de seu substrato neurotransmissor. Esse transporte ativo é importante, pois o 5-HT penetra mal através das bicamadas lipídicas das membranas plasmáticas, pois é uma base carregada positivamente em pH fisiológico (Warden & Haney, 2008).

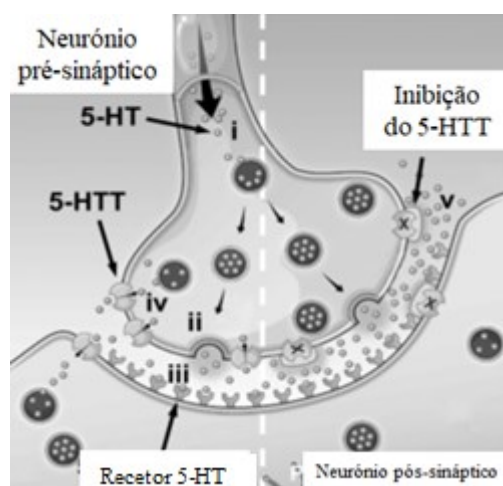


Figura 5: Transmissão do 5-HT no sistema nervoso central – A;
Efeitos da inibição do transportador de serotonina (5-HTT) - B
O 5-HT é sintetizado por neurónios pré-sinápticos e armazenado em vesículas – i;
As vesículas ligam-se à membrana celular após um estímulo apropriado para libertar 5-HT na fenda sináptica por exocitose – ii;
O 5-HT ativa os recetores pós-sinápticos para estimular o neurónio pós-sináptico – iii;
Captação de 5-HT pelos transportadores de serotonina (5-HTT) e controlo da duração dos efeitos do 5-HT, reciclar ou degradar 5-HT – iv;
Inibição do 5-HTT (administração de ISRSs) - impede a captação de 5-HT e consequente acumulação na fenda sináptica com prolongamento de seus efeitos – v (Adaptado a partir de Warden & Haney, 2008).

O papel do 5-HT no SNC, no tracto gastrointestinal e no sistema cárdio-vascular é fortemente regulado pelo 5-HTT. No SNC, o 5-HTT está localizado principalmente em membranas celulares externas, pré-sináptica ou ao longo dos axónios, onde capta

extracelularmente 5-HT libertado durante a neurotransmissão. Isso recicla o neurotransmissor para uso futuro e modula a homeostase do 5-HT. Como as plaquetas não possuem o enzima reguladora da taxa de biossíntese de 5-HT, elas obtêm 5-HT do ambiente extracelular. Eles conseguem isso usando o 5-HTT, que permite praticamente que todo o 5-HT transportado pelo sangue seja armazenado com segurança em plaquetas e distribuído por todo o sistema circulatório (Warden & Haney, 2008).

2.1.3 Funções da Serotonina

As monoaminas, incluindo o 5-HT, foram estudadas especialmente por seus papéis como neurotransmissores ou neuromoduladores no sistema nervoso central, embora desempenhe outras ações. O 5-HT está envolvido em muitas funções, incluindo cognição, atenção, emoção, sono e excitação. Também está relacionado com a etiologia de várias desordens, incluindo ansiedade, depressão, transtorno obsessivo-compulsivo, esquizofrenia, acidente vascular cerebral, obesidade, dores, hipertensão, doenças vasculares, enxaqueca e náusea. O nível de 5-HT reduzido tem sido reconhecido como uma característica central da depressão (Dhenain *et al.*, 2019).

São múltiplas as funções centrais e periféricas nas quais a serotonina está envolvida, não apenas como um neurotransmissor, mas também como uma hormona tecidual parácrina e como uma substância transmitida e presente no sangue (Göthert, 2013).

Os efeitos periféricos desta substância levam a contrações do intestino, útero, desbridamentos e ureteres. Seus efeitos cardiovasculares são extremamente variáveis e dependem principalmente da dose administrada e das espécies estudadas (David, 2016). Os papéis da serotonina são muito amplos, pois, dependendo do sítio de síntese, ela pode afetar processos fisiológicos diferentes como hemostasia primária, ansiedade e evacuação. É a hormona e o neurotransmissor envolvido principalmente na excitação de órgãos e constrição de vasos sanguíneos (Andrade *et al.*, 2003).

O 5-HT periférico também está envolvido em vários processos biológicos, como alterações na taxa metabólica, controle de temperatura, inflamação e fibrose.

Consequentemente, a regeneração restauradora de um tecido funcional após lesão, que a maioria destes processos biológicos podem exigir, foi associado à síntese de 5-HT e secreção local (Fouquet *et al.*, 2018).

As plaquetas no sangue não sintetizam a serotonina, mas a armazenam no plasma sanguíneo, graças à presença do 5-HTT em membrana. A agregação plaquetária é acompanhada por uma secreção de 5-HT, causando vasoconstrição e produzindo um efeito hipertensivo global de origem vascular (Guyton & Hall, 2017).

Muitos neurónios dos núcleos da rafe libertam serotonina. Eles enviam fibras para o diencéfalo e algumas fibras para o córtex cerebral e ainda outras fibras descem para a medula espinhal. A serotonina libertada nas terminações nervosas da medula tem a capacidade de suprimir a dor. A serotonina libertada no diencéfalo e no prosencéfalo quase certamente desempenha um papel inibitório essencial para indução do sono normal (Guyton & Hall, 2017). A serotonina também regula o sono, pois é a precursora da hormona melatonina na glândula pineal (David & Gardier, 2016). A atividade diminuída dos sistemas de neurotransmissores envolvendo serotonina é associada à depressão e psicose maníaco depressiva (Fouquet *et al.*, 2018). Outro aspeto interessante é que a serotonina não pode atravessar a barreira hematoencefálica, portanto, alterar seus níveis periféricamente não influencia sua concentração central ou vice-versa (Mann *et al.*, 1992 como citado em Ducey, 2010).

2.1.4 Serotonina, morfogénese e desenvolvimento craniofacial

A morfogénese craniofacial é um processo dinâmico que envolve alterações nos comportamentos e nas propriedades físicas das células para alcançar a organização adequada das diferentes estruturas craniofaciais. A formação das estruturas é um processo crítico na organização celular, padronização e na separação dos tecidos. Vários são os mecanismos celulares recorrentes através dos quais ocorrem a organização celular, o que inclui padrões transcricionais, adesão celular e orientação migratória. A interrupção desta formação normal pode ter consequências morfológicas dramáticas e pode resultar em anomalias congénitas craniofaciais (Kindberg & Bush, 2019).

O desenvolvimento do complexo craniofacial é um exemplo da interação íntima que normalmente ocorre entre o sistema nervoso e o órgão em desenvolvimento no embrião e no feto. Células da crista neural craniana são os contribuidores importantes do tecido para o complexo craniofacial e seus órgãos sensoriais. Essa interação estreita entre diferentes partes do cérebro e da face é resultado de complexas interações celulares e teciduais, interações epitélio-mesenquimais, assim como os efeitos de genes reguladores (Ornoy, 2020).

Em trabalhos revisados por Fouquet *et al.* (2018), foi visto que o 5-HT, além de seus muitos papéis, é um poderoso mitogénio que demonstrou promover neurogênese e angiogênese durante o desenvolvimento embrionário em camundongos, onde a ação mitogénica da serotonina é particularmente importante. Vários estudos relataram a presença de componentes do sistema serotoninérgico na mitogênese, o que indica que a serotonina é necessária ao embrião antes mesmo que este seja capaz de sintetizá-la. Também foi demonstrado que drogas serotoninérgicas têm a capacidade de interferir no desenvolvimento. Por exemplo, o 5-HT dose-dependente estimula a migração de células da crista neural em cultura através dos recetores 5-HT1A e 5-HT2B em ratos. Além disso, demonstrou-se que inibidores da captação de 5-HT inibem a migração das células da crista neural e proliferação de ectomesênquima em embriões completos cultivados *in vitro*, causando severas malformações craniofaciais e sugerindo que o 5-HT atue como um morfogénio (Shuey *et al.*, 1992).

Alguns relatórios defendem um papel desempenhado pelo 5-HT derivado da mãe durante o desenvolvimento, enquanto outros sugerem um papel desempenhado pelo 5-HT derivado da placenta (Bonnin & Levitt, 2011). Se o 5-HT é de origem materna (parácrina) ou placentária (autócrina) durante o desenvolvimento embrionário, e se uma interação existe entre essas duas fontes, ainda é objeto de debate (Fouquet *et al.*, 2018).

Lauder *et al.* (2000) destacaram que todos os três subtipos de recetores 5-HT2 foram expressos em mesênquima do processo mandibular e frontonasal. Estes autores relatam que estudos anteriores forneceram evidências de que o 5-HT regula diferencialmente fatores de crescimento (S-100b, IGF-I) e moléculas da matriz extracelular (tenascina, proteoglicana) no mesênquima mandibular pela ativação de

determinados recetores 5-HT. Esses estudos implicaram 5 recetores HT2A/2C na regulação serotoninérgica do S-100b e tenascina, enquanto os recetores 5-HT1A e 5-HT4 parecem mediar efeitos estimuladores do 5-HT no IGF-I. Além disso, os seus estudos obtiveram evidências de que o 5-HT pode exercer ação mitogénica dependente da dose, efeitos nas células mesenquimais mandibulares mediadas por captação de 5-HT e recetores 5-HT2B.

Recetores funcionais de serotonina e o enzima regulador da taxa na síntese de serotonina (THP1) foram observadas em células ósseas de origem mesenquimal (osteoblastos) e de origem hematopietica (osteoclastos) e identificou-se que o 5-HT regula o metabolismo ósseo de maneira direta (Gustafsson *et al.*, 2006). Warden & Haney (2008) demonstraram que o enzima triptofano hidroxilase que participa da biossíntese da serotonina foi identificado em todos os principais tipos de células ósseas (osteoblastos, osteócitos e osteoclastos), o que sugere que cada um pode ser capaz de sintetizar 5-HT.

A serotonina apresenta recetores como 5-HT1A, 5-HT1D, 5-HT2A e 5-HT2B nas células ósseas, logo este neurotransmissor regula importantes vias do metabolismo ósseo. Estes recetores serotoninérgicos são expressos numa linhagem de células de osteócitos e de osteoblastos (Bliziotis *et al.*, 2006 como citado em SANTIAGO *et al.*, 2013) e a função deles nos osteoblastos e nos osteócitos ainda não está bem estabelecida, porém sabe-se que está associada à formação e remodelação óssea. Quando a função destes recetores é interrompida ou alterada acontece uma redução no crescimento ósseo, pois há uma inibição da diferenciação dos osteoblastos (Gustafsson *et al.*, 2006).

Os osteoclastos expressam quer um mecanismo de resposta quer um mecanismo regulador da absorção de 5-HT e, portanto, representam um sistema funcional de 5-HT no osso. Para desempenhar a sua função, a serotonina conta com o auxílio dos seus transportadores e recetores. O 5-HTT foi encontrado nos osteoblastos e osteoclastos e mostrou-se altamente específico para a recaptação de serotonina. Ele age como um regulador-chave da sinalização da serotonina através da regulação da recaptação de serotonina liberada, controla também a duração e a intensidade da atividade serotoninérgica (Dhenain *et al.*, 2019).

O 5-HT, no desenvolvimento ósseo humano, quando produzido periféricamente atua como uma hormona e inibe a formação óssea, mas quando produzida no cérebro age como um neurotransmissor que exerce um efeito positivo e dominante no acúmulo da massa óssea através do reforço da formação e limitação da reabsorção óssea. Essa dissociação é explicada pelo fato de que o 5-HT não pode atravessar a barreira hematoencefálica, dessa forma, alterar seus níveis periféricamente não influencia sua concentração no sistema nervoso central ou vice-versa, ou seja, as funções centrais e periféricas da serotonina podem ser completamente dissociadas (Ducy & Karsenty, 2010).

2.1.5 Serotonina e odontogênese

A serotonina parece estar envolvida numa ampla gama de processos durante o desenvolvimento de mamíferos. Além de ações que envolvem vias de transdução intracelular, é provável que a serotonina tenha um efeito mais geral na regulação do desenvolvimento, como a organização citoesquelética. Dessa forma, poderia facilitar a modulação da migração celular, importante na formação da crista neural, invaginação do broto dentário e condensação de papila dental através da ativação do citoesqueleto, proliferação e diferenciação através de recetores de superfície celular e suas vias de transdução de sinal associadas (Moiseiwitsch, 2000).

O sistema serotoninérgico destaca-se entre os sistemas de neurotransmissores envolvidos na modulação do desenvolvimento e crescimento promovendo a regulação das interações epitélio-mesenquimais, estimulando a migração e diferenciação celular durante a formação do tubo neural e arcos branquiais promovendo o surgimento de diferentes tecidos, incluindo o desenvolvimento dos dentes. Alterações nos níveis de serotonina durante a embriogênese pode resultar em distúrbios no crescimento e no desenvolvimento de muitos tecidos (Moiseiwitsch, 2000). Este autor sugere que a captação de 5-HT é importante durante as interações mesenquimais, das quais são cruciais para desenvolvimento dentário normal. Assim como na fase de botão o epitélio dental invagina-se para o mesênquima subjacente, ele expressa imunorreatividade para 5-HT. Simultaneamente, recetores 5-HT1A, 5HT2A 5-HT2C e 5-HT3 são expressos dentro do desenvolvimento do germe dentário. Este autor verificou que existe um

gradiente de concentração de serotonina a partir de uma fonte vascular de serotonina aos locais de captação de baixa afinidade presentes no epitélio dentário invaginado. A concentração da serotonina disponível no germe dentário em desenvolvimento é controlada de perto por uma zona da proteína de ligação à serotonina no mesênquima não dentário circundante.

A descoberta da presença de serotonina no interior do mesênquima dentário e do epitélio dentário foi importante para a hipótese da participação da serotonina no desenvolvimento dos dentes (Moiseiwitsch *et al.*, 1998). A presença de recetores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C} foi comprovada durante o desenvolvimento dos germes dentários e de outros tecidos embriogénicos sustentando também a hipótese da participação da serotonina na odontogénese. Recetores 5-HT_{2C} podem mediar alguns dos efeitos estimulantes dependentes da dose de 5-HT na morfogénese do germe dentário (Lauder *et al.*, 2000).

A serotonina regula uma enorme variedade de processos do desenvolvimento durante a embriogénese, como fenómenos de neurogénese, diferenciação neuronal, mielinização e sinaptogénese (Lauder *et al.*, 2000).

Em torno do 10º dia de vida a serotonina participa ativamente no desenvolvimento craniofacial modulando as interações epitélio–mesenquimais, essenciais para o desenvolvimento dessa região. A serotonina pode desempenhar seu papel através de uma ação direta ou indireta na modulação do desenvolvimento craniofacial. A ação indireta realizada por meio da morforegulação de outras moléculas como a S-100 beta e a tenascina, sendo a primeira uma proteína ligada ao cálcio e a segunda uma proteína presente na matriz extracelular (Moiseiwitsch *et al.*, 1998).

Moiseiwitsch *et al.* (1998) também afirmaram que em desenvolvimento de germes dentários, o 5-HT pode regular morfogénese diretamente por interações com recetores 5-HT na superfície celular e o transportador de captação de 5-HT. Em seus trabalhos, germes de dente molar em estadio brotamento expressaram imunorreatividade para 5-HT_{1A} e subtipos de recetores 5-HT não-1A. No estadio de sino, havia presença de imunorreatividade 5-HT_{1A} no epitélio interno do esmalte e desenvolvimento de osso alveolar.

A serotonina pode regular a diferenciação dentária, atuar como um sinal morfogenético dependente da dose para o desenvolvimento craniofacial e regular a morfogênese dente-germe (Moiseiwitsch *et al.*, 1998). O número de fatores de crescimento, recetores, moléculas de sinalização, fatores de transcrição, moléculas intracelulares, moléculas extracelulares e moléculas de membrana plasmática que se pensa estar envolvidas indica a natureza complexa desse processo (Moiseiwitsch, 2000).

Fouquet *et al.*, (2018) observaram que em modelo seletivamente deficiente em 5-HT periférico sugerem que fatores fisiológicos locais de redes serotoninérgicas podem existir e não exclusivamente no intestino, mas também na placenta e na medula óssea, onde eles estariam envolvidos na proliferação de células-tronco hematopoiéticas/progenitoras. No entanto, a possibilidade de que o 5-HT derivado do intestino ou 5-HT neuronal exerça uma atividade hematopoiética, proliferação de células-tronco/progenitoras durante o desenvolvimento embrionário inicial não é excluída. Embora dentro de um órgão ou tipo celular específico, atividade enzimática local da TPH, seguida pela produção endógena de 5-HT e a presença de componentes serotoninérgicos (recetores, SERT) são importantes e apoiam a hipótese de que o 5-HT é uma monoamina com uma função parácrina/autócrina.

2.2 Fluoxetina

Em 1987, a Food and Drug Administration (FDA), agência reguladora de medicamentos e alimentos dos Estados Unidos, aprovou a fluoxetina, o primeiro agente da classe de antidepressivos conhecidos como inibidores seletivos da recaptura de serotonina (ISRSs) (Creeley & Denton, 2019). Sua eficácia estabelecida e perfil terapêutico seguro proporcionaram a sua rápida aceitação como os antidepressivos mais comumente prescritos, principalmente na gestação (Costa *et al.*, 2010; Creeley & Denton, 2019).

Os ISRSs foram desenvolvidos a partir dos ADTs (antidepressivos tricíclicos) com o objetivo de diminuir a afinidade pelos recetores adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos e aumentar a afinidade para as bombas de recaptção da serotonina,

com o objetivo de obter uma droga com maior tolerabilidade, menor efeito adverso e segurança (Costa *et al.*, 2010).

Os ISRSs formam um grupo de medicamentos composto pela sertralina, escitalopram, citalopram, paroxetina, fluvoxamina e fluoxetina. Os ISRSs são o grupo de antidepressivos mais prescritos no mundo devido à sua eficiência, ao seu perfil terapêutico seguro, a superar os efeitos adversos e à sua diminuída capacidade de overdose (Creeley & Denton, 2019; Klinger & Merlob, 2008).

A fluoxetina pode ser usada em diversas patologias como no tratamento de transtorno depressivo “major”, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), bulimia nervosa moderada a grave, transtorno do pânico, transtorno disfórico pré-menstrual, e, em combinação com outras drogas para depressão resistente ao tratamento ou transtorno bipolar (Direção Geral de Saúde, 2012; Food & Drug Administration, 2018).

2.2.1 Classificação dos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina

A classificação dos antidepressivos pode ser de acordo com as propriedades farmacológicas e com a estrutura química. Entretanto, a classificação em função da ação farmacológica é preferencialmente usada porque os antidepressivos de nova geração não compartilham a mesma estrutura e acaba por ser mais útil na prática clínica. Eles podem ser divididos de acordo com o mecanismo de ação proposto, a aumentar a eficiência sináptica da transmissão monoaminérgica (Moreno *et al.*, 1999).

Estes medicamentos possuem características farmacocinéticas diferentes, como a meia vida e o efeito da idade na sua depuração também pode variar. Estas diferenças mostram algumas das diferenças clínicas importantes destas drogas (Moreno *et al.*, 1999).

2.2.2 Estrutura química da fluoxetina

A fluoxetina (Figuras 6 e 7) é uma fenil-propilamina de cadeia reta, não relacionada quimicamente e distinta farmacologicamente dos antidepressivos tricíclicos,

tetracíclicos e outros. É um sólido cristalino, de coloração branca a branco-amarelada, solúvel em água na concentração de 50 mg/ml. É estável durante 24 meses, quando exposta a uma temperatura de 25, 40 ou 50,0°C (Soares, 2005).

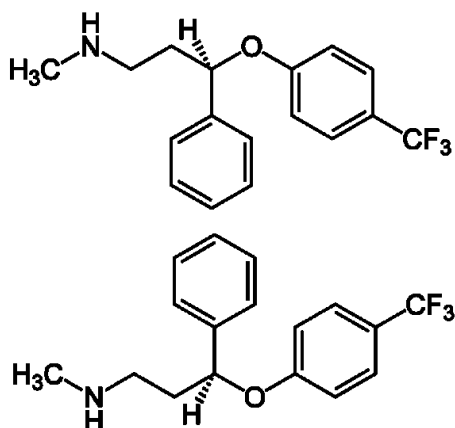


Figura 6 – Imagem 2D da estrutura da fluoxetina (“Fluoxetina”, 2020).

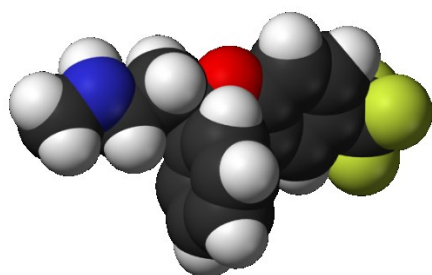


Figura 7 – Imagem 3D da estrutura da fluoxetina (“Fluoxetina”, 2020).

2.2.3 Mecanismo de ação dos ISRSs

Moreno *et al.* (1999) relatam que os ISRSs possuem o mesmo mecanismo de ação, porém a potência da inibição de recaptação da serotonina pode ser variada, assim como a seletividade por noradrenalina e dopamina. Telles-correia *et al.* (2007) dizem que, embora os ISRSs possuam igual modo de ação, características de terapia e de tolerância muito parecidas, os doentes respondem diferentemente a cada um dos medicamentos deste grupo.

Os recetores dos neurónios mais afetados na ação dos antidepressivos ISRSs são os recetores de serotonina (recetores 5-HT). Há muitos recetores de serotonina, como por exemplo os recetores 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2C e 5-HT3. A estimulação de cada recetor está envolvida em efeitos diferentes, como por exemplo, efeitos ansiolíticos e antidepressivos (estimulação do recetor 5-HT1A), efeitos anti-obsessivos, antidepressivos e de controlo da alimentação compulsiva (estimulação do recetor 5-HT2A), entre outros (Stahl, 2004). Artigas (2013) relata que os vários estudos pré-clínicos mostram que a ativação ou bloqueio de muitos recetores serotoninérgicos pode estar envolvida na atividade antidepressiva dos ISRSs, em particular os recetores 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C e 5-HT3, 5-HT4, 5-HT6 e 5-HT7.

A atividade terapêutica dos ISRSs é realizada principalmente através da inibição da bomba de recaptação de serotonina. A fluoxetina bloqueia o transportador de recaptação de serotonina 5-HTT no terminal pré-sináptico, o que resulta em níveis aumentados de 5-HT em certas áreas do cérebro (Stahl, 2004). Este medicamento não tem efeito sobre a recaptação da norepinefrina ou dopamina e não antagoniza recetores α - ou β -adrenérgico, dopamina D₂ ou de histamina H₁ (Moreno *et al.*, 1999).

O tempo de ação dos antidepressivos monoaminérgicos pode estar correlacionado a uma superativação dos autorecetores somatodendríticos (5-HT1A) e terminal (5-HT1B), presentes nos neurónios serotoninérgicos dos núcleos da rafe, pelo 5-HT endógeno presente na fenda sináptica após o bloqueio do 5-HTT pelo ISRS (Gardier *et al.*, 1996 como citado em David, 2016). Esses recetores são acoplados a uma proteína Gi (inibidor) que ativa um canal de potássio; sua ativação diminui a atividade elétrica, a síntese e a libertação de 5-HT nas regiões cerebrais límbicas. Os autorecetores, e em particular o recetor 5-HT1A, são, portanto, elementos-chave na regulação fina da homeostase serotoninérgica. Assim, a presença desses autorecetores parece limitar a capacidade dos ISRSs de aumentar as concentrações extracelulares de 5-HT, especialmente nos primeiros dias de tratamento e, portanto, de exercer sua atividade antidepressiva. A dessensibilização funcional progressiva dos autorecetores 5-HT1A, ao contrário dos recetores 5-HT1 pós-sinápticos, é observada após tratamento crónico com ISRS em roedores (Guiard *et al.*, 2012). O recetor pré-sináptico 5-HT1A possui características de resposta funcional e de acoplamento diferentes das suas contrapartes pós-sinápticas (Clarke *et al.*, 1996 como citado em David, 2016).

Para Artigas (2013), mesmo que o mecanismo de ação dos ISRSs envolva o bloqueio do transportador serotoninérgico, é o aumento da neurotransmissão monoaminérgica e, portanto, a ativação dos recetores pós-sinápticos serotoninérgicos que é responsável pelo próprio efeito antidepressivo. Os ISRSs são qualificados, então, como agonistas indiretos dos recetores serotoninérgicos pós-sinápticos.

No tracto gastro intestinal, o 5-HTT está localizado nas células epiteliais da mucosa intestinal. A interrupção dessa recaptação de 5-HT está associada a efeitos colaterais do tracto gastro intestinal, como náuseas e diarreia (Warden & Haney, 2008).

2.2.4 Uso da fluoxetina na depressão

Para a Organização Mundial da Saúde (OMS) (2017), mais de 300 milhões de pessoas foram registadas com depressão mundialmente em 2015. As consequências das perturbações mentais comuns em termos de perda de saúde são enormes. A depressão é considerada pela Organização Mundial da Saúde como a grande colaboradora da incapacidade para o trabalho produtivo, apontando, em 2015, cerca de 7,5% de todos os anos vividos sem capacidade produtiva (Carvalho, 2017).

A depressão é uma doença comum em mulheres na idade fértil e principalmente durante a gravidez e período pós-parto (Klinger & Merlob, 2008). Mulheres em idade reprodutiva correm maior risco de sofrer de depressão e de distúrbios de ansiedade, então é muito provável que as mulheres grávidas diagnosticadas com depressão sejam submetidas a tratamento com antidepressivos (Yonkers *et al.*, 2014).

Uma consequência disso é que seus recém-nascidos precisam de cuidados e de supervisão especiais durante os primeiros dias de vida. Parar de tomar o medicamento pode haver risco de recaída de sua doença, e isso também pode ter efeito negativo na criança (Ververs *et al.*, 2006). Diante disto, é importante a necessidade de se identificar medicamentos que sejam bons no tratamento das mães, com menores danos aos fetos (Cavalli *et al.*, 2006).

Durante e após a gravidez, a mulher ao desenvolver depressão, deve-se proceder à escolha da droga a ser utilizada, para a qual a fluoxetina é o tratamento mais comumente prescrito (Kiryanova *et al.*, 2013).

O grande uso de ISRSs entre mulheres em idade fértil, grávidas ou a amamentar desperta o interesse em realizar mais investigações com o objetivo de entender melhor as consequências da exposição ao ISRS para os seus filhos, pois esta droga é um dos os principais fatores (ambientais) que regulam os níveis de 5-HT no cérebro em desenvolvimento (Glover & Clinton, 2016).

2.2.5 Papel da fluoxetina na odontogénese

É principalmente no primeiro trimestre da gravidez que o complexo craniofacial se desenvolve, mas sua forma final e o desenvolvimento dos dentes se estende até o segundo e o terceiro trimestre. O complexo craniofacial está intimamente ligado ao desenvolvimento do cérebro por conta do papel crucial que as células da crista neural craniana desempenham e também ao fato de muitos sinais que controlam o desenvolvimento craniofacial se originarem no cérebro e vice-versa. Consequentemente, malformações de um órgão ou estrutura podem afetar o desenvolvimento do outro. Da mesma forma, existem conexões de desenvolvimento entre o complexo craniofacial e os dentes (Ornoy, 2020).

As anomalias craniofaciais podem resultar de mutações genéticas ou de causas ambientais induzidas por teratógenos. Estas anomalias são isoladas ou parte de alguma síndrome de malformação que afeta muitos outros órgãos. As anomalias isoladas são resultantes do desenvolvimento anormal dos dois primeiros arcos embrionários da faringe. Existem muitas malformações da face e do crânio e como o complexo craniofacial tem muitas funções, como mastigação e deglutição (nutrição), respiração e proteção para o cérebro e órgãos dos sentidos, o seu desenvolvimento ativo é mais complexo e de duração relativamente curta (Ornoy, 2020).

A serotonina tem ação estimuladora no processo de formação do germe dental executando atividades que têm a capacidade de provocar a formação do órgão do esmalte acarretando os estádios de campânula e de coroa. Esses acontecimentos

constituem etapas de citodiferenciação e histodiferenciação que são, respetivamente, processos de alteração celular e diferenciação dos vários tecidos dentários que ocorrem na odontogênese e que darão origem ao dente. A serotonina na evolução do germe dentário pode desempenhar as atividades: ação sobre o órgão do esmalte a induzir a criação da papila dentária e início do estadio de capuz; ação sobre a papila dentária a induzir o órgão do esmalte a diferenciar-se em epitélio externo e interno, retículo estrelado e estrato intermediário a originar o estadio de campânula e estimulação de pré-ameloblastos e pré-odontoblastos a constituir o início de citodiferenciação que acontece ao longo da evolução do germe dentário. A capacidade da fluoxetina em impossibilitar a ação excitatória da serotonina sobre a odontogênese está associada à presença de localidades de captação de 5-HT na papila dentária (Moiseiwitsch *et al.*, 1998). Estes autores observaram que o desenvolvimento de germes dentários foi estimulado pela serotonina e que a fluoxetina pode bloquear esses efeitos em graus variados.

Os padrões de expressão dos recetores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} e 5-HT_{2C} no desenvolvimento de embriões de camundongos descritos nos estudos de Launder *et al.* (2000) fornecem mais evidências de que a serotonina atua como um importante sinal regulatório do crescimento para tecidos embrionários não neurais. O autor relata que esta visão é reforçada pelas malformações características causadas por antagonistas do recetor 5-HT₂ em cultura de embriões. O aparecimento precoce e a expressão contínua de subtipos de recetores 5-HT₂ sugerem que eles podem mediar ações serotoninérgicas ao longo da gestação e poderia ser alvo de drogas psicotrópicas tomadas durante gravidez.

A estimulação do desenvolvimento dental pode ser produzida pela serotonina e é dose dependente. Um antagonista do recetor 5-HT pode impedir o desenvolvimento dental após o estadio do botão e a estimulação do desenvolvimento dental pode ser inibida no estadio de capuz por um antagonista do recetor 5-HT_{1A} (Moiseiwitsch *et al.*, 1998). Mais estudos também relatam que os ISRSs podem impedir que o desenvolvimento dental progrida desde cedo, no estadio de botão (Moiseiwitsch & Launder, 1996).

Em camundongos, os órgãos do esmalte e as células do tipo ameloblastos (células LS8) apresentam recetores funcionais de serotonina, o transportador de serotonina (5-

HTT) e o enzima regulador de taxa na síntese de serotonina (TPH1), o que indica que os órgãos do esmalte e os ameloblastos são capazes de responder à serotonina e regular a sua disponibilidade. O uso da fluoxetina é capaz de reduzir a secreção de fator de crescimento endotelial vascular, proteína quimiotática 1 de monócitos (MCP-1) e proteína 10 induzida pelo interferon (IP-10). Além disso, a transcrição reduzida de proteínas do esmalte e a secreção de fatores vasculares podem indicar possíveis efeitos adversos da fluoxetina na amelogénese (Riksen *et al.*, 2011).

Com o seu efeito na morfogénese dente-germe (Moiseiwitsch, 2000), bem como na presença de captação de serotonina nas células do mesénquima dental e epitélio dentário (Moiseiwitsch *et al.*, 1998), sugere-se que a serotonina regula a função do LS8 de maneira direta. Alterações nos níveis de serotonina podem, portanto, afetar diretamente o crescimento e a mineralização do esmalte durante o desenvolvimento dentário (Riksen *et al.*, 2011).

A utilização a longo prazo de fluoxetina via oral em fêmeas grávidas de rato e lactantes modifica a massa óssea mandibular, revelando uma redução na espessura cortical inferior. A fluoxetina diminuiu a produção de osteócitos, com conseguinte redução da densidade óssea nos ratos cuidados com o medicamento a longo prazo. Assim, a utilização demorada de fluoxetina por via oral em fêmeas grávidas de rato e lactantes provavelmente altera a massa do osso mandibular (Correia-Leite de Marcelos *et al.*, 2015).

Em 2015, Jaegger verificou que a atividade da fluoxetina pode alterar a pulpogénese. Esta medicação pode também impossibilitar a multiplicação de fibroblastos e, assim, diminuir a sua quantidade na polpa dental. Logo, em ratos que tiveram as mães cuidadas com fluoxetina no período gestacional da lactação, houve a atuação do cloridrato de fluoxetina sobre a génese da polpa dos primeiros molares. Este grupo de células parece estar vinculado ao tempo de contato, pois somente os ratos de 25 dias expostos durante os períodos de gestação e lactação mostraram queda no número de fibroblastos. A densidade das fibras de colgénio do tipo I, no entanto, mostraram-se inalteradas.

Ao estudar o ligamento periodontal do primeiro molar superior de ratos em que suas mães foram administras fluoxetina no período gestacional, foi visto que esta droga pode interferir na evolução do ligamento periodontal, uma vez que a exposição a este medicamento através da circulação materno-fetal durante a embriogênese interfere no desenvolvimento desta estrutura de sustentação do dente (Santos, 2011).

Para SANTIAGO *et al.* (2013), em seus trabalhos de revisão sistemática para verificar se existe correlação entre tratamento farmacológico com a utilização da fluoxetina sobre o desenvolvimento de tecidos mineralizados de ratos, concluíram que este medicamento pode inibir o crescimento e o desenvolvimento dos tecidos mineralizados, como os ossos e dentes, e também pode modificar a diferenciação de seus elementos celulares por interferir no metabolismo neuro endócrino do 5-HT. Estes autores sugerem que os resultados presentes na literatura às vezes divergem, alguns autores afirmam existir interferências da fluoxetina na osteogênese, reabsorção óssea e desenvolvimento dos elementos dentários, outros autores relatam regeneração óssea ou não encontraram tais alterações, logo outros trabalhos necessitam ser realizados para que haja mais esclarecimentos aos clínicos.

Moiseiwitsch (2000) relata que o desenvolvimento dentário parece ser particularmente sensível a pequenas flutuações de concentrações de 5-HT, portanto, pode ser que os filhos de doentes que receberam medicamentos inibidores seletivos da recaptção serotoninérgica como fluoxetina ou os antidepressivos tricíclicos menos seletivos estariam em um risco maior de defeitos dentários no desenvolvimento, como anodontia e hipodontia. Este autor mostra outros estudos comprovando que quando estes agentes farmacológicos são adicionados a embriões de camundongo em meio de cultura para bloquear a baixa afinidade local de captação ou para bloquear os recetores mesenquimais de 5-HT foram observadas malformações craniofaciais. Estas malformações incluíram hipoplasia mandibular e maxilar, falha na invaginação da vesícula ocular e proliferação de gânglios trigêmeos reduzida. Ao induzir a migração das células da crista neural, o 5-HT estará induzindo a evolução dos dentes, do periodonto e de toda região craniofacial. Modificações nos fatores do ambiente onde as células da crista neural se desenvolvem podem atrapalhar a sua movimentação.

Entretanto, Moiseiwitsch (2000) revela que os antidepressivos mais comumente prescritos (ISRSs) parecem não causar grandes malformações craniofaciais *in vivo*. Relata que considerando um amplo espectro de efeitos que o 5-HT tem durante o desenvolvimento, é difícil entender por que esses antidepressivos não são teratógenos principais. O sistema pode permitir que os recetores e as vias de captação funcionem normalmente, mesmo com menores níveis de serotonina circulante; proteínas de ligação à serotonina, que são expressas na maioria das regiões craniofaciais, pode ter uma capacidade tampão que mantém concentrações adequadas de 5-HT em uma ampla faixa de concentrações séricas de 5-HT.

Silva *et al.* (2010) observaram que não houve modificações na morfologia do órgão do esmalte dos germes dentários durante a odontogénese dos primeiros molares superiores de fetos de fêmeas de ratos tratadas com 10 mg/kg de fluoxetina durante a gravidez. Seu uso não causou agenesia dentária ou alterações na cronologia do desenvolvimento dos germes dentários nos animais estudados.

Santiago *et al.* (2013) verificaram que a administração de cloridrato de fluoxetina durante a gravidez até 20 mg/kg não interferiu no desenvolvimento estrutural do complexo dentina-polpa. Variações na morfologia e na estrutura que este medicamento provocaria no órgão de esmalte do maxilar em primeiros molares de ratos foram avaliadas e mudanças na estrutura no desenvolvimento de tecidos formadores do esmalte do dente não foram evidenciadas. Os autores sugerem mais pesquisas com um *design* metodológico diferente e utilizando um período de avaliação mais longo para confrontar os dados.

Regueira *et al.* (2017), ao avaliarem o efeito da fluoxetina na formação do ligamento periodontal durante a gravidez e lactação em filhotes de ratos, relatam que células periodontais são sensíveis à ação da fluoxetina e parecem ser dependentes do tempo de exposição. Os autores concluem, entretanto, que, apesar de diminuição de fibroblastos, cementoblastos e osteoblastos do periodonto, nenhuma mudança na estrutura periodontal foi observada.

O desenvolvimento craniofacial requer uma série complexa de interações entre a ectoderma oral e o ecto-mesénquima derivado da crista neural. Vários são os estádios

em que esse processo pode ser perturbado, causando desde malformações ligeiras a malformações severas. Atividades de fatores de transcrição, fatores de crescimento, sinais morfogênicos e atividades de neurotransmissores participam no desenvolvimento craniofacial e no desenvolvimento dentário durante a embriogênese e por essa razão são estudados na tentativa de compreender a regulação durante este processo (Moiseiwitsch, 2000).

2.2.6 Outros efeitos da fluoxetina no desenvolvimento

No estado de normalidade, todos os mecanismos envolvidos com a serotonina exibem uma estabilidade dentro das células. A interrupção dessa estabilidade ao utilizar medicações, como, por exemplo, os ISRSs pode modificar com o metabolismo de vários tecidos, como por exemplo o ósseo (Warden & Haney, 2008).

Mulheres que fazem tratamento com ISRSs por um período de tempo maior em comparação às mulheres que usam os ISRSs por um tempo mais curto podem estar em maior risco de parto de uma criança com complicações respiratórias (Belik, 2008; Yonkers *et al.*, 2009). Os profissionais de saúde e seus doentes devem pesar o pequeno risco potencial de hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido HPPRN que pode estar relacionado ao uso de ISRSs na gravidez contra os riscos substanciais associados ao não tratamento da depressão durante a gravidez. A FDA não encontra evidências suficientes para concluir que o uso de ISRSs na gravidez causa HPPRN e, portanto, recomenda que os profissionais de saúde tratem a depressão durante a gravidez como clinicamente apropriado (Food & Drug Administration, 2018).

A exposição perinatal ao ISRS em humanos pode alterar comportamentos neonatais, a função hipotálamo hipófise suprarrenal em recém-nascidos e em crianças pequenas e aumentar a prevalência de comportamentos sociais internalizantes e anormais em crianças (Glover & Clinton, 2016; Salari *et al.*, 2016).

Ornoy (2017) descreve que inibidores seletivos da recaptação de serotonina foram relacionados ao baixo desenvolvimento social das crianças, aos possíveis efeitos negativos no desenvolvimento neurológico e à associação com o transtorno do espectro do autismo e hiperatividade com déficit de atenção. A exposição a ISRSs durante a

gestação também pode ocasionar baixos níveis adaptativos e socioemocionais, aumento do comportamento como agressão, hiperatividade e comportamento opositivo/desafiador durante a infância (Gemmell *et al.*, 2017). Entretanto, a literatura sobre possível associação de ISRSs com transtorno do espectro do autismo é inconsistente.

Para Clements *et al.* (2015), a depressão dos pais e a saúde materna precária no ano anterior à concepção, em vez dos ISRSs perinatais, pode aumentar o risco de transtorno do espectro autista e hiperatividade com déficit de atenção. Neste estudo, os autores sugerem que o risco de autismo observado na exposição pré-natal a antidepressivos provavelmente é confundida pela gravidade da doença materna, mas indica ainda que essa exposição pode estar associada ao risco de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. Esse risco, modesto em termos absolutos, ainda pode resultar de confusão residual e deve ser equilibrada com as substanciais consequências da depressão materna não tratada.

Algumas evidências não são totalmente unânimes na exclusão de possíveis repercussões prejudiciais do desenvolvimento neurológico da exposição de crianças a antidepressivos na gravidez. O neurodesenvolvimento fetal pode ser suscetível à exposição a antidepressivos, porém, se houver algum efeito, este é limitado e pode ser compensado com o tempo. Os estudos que avaliam o risco de autismo pode ser confundido com outras exposições críticas. Outra importante consideração é a influência do humor materno e da gravidade da depressão sobre comportamentos e resultados neurocognitivos (Yonkers *et al.*, 2014).

Muitos estudos que avaliaram os riscos dos antidepressivos na gestação eram incapazes de controlar os possíveis efeitos de um transtorno depressivo. Tanto os sintomas da depressão como a exposição a antidepressivos podem estar associados a mudanças de crescimento e gestações mais curtas. Irritabilidade neonatal a curto prazo e alterações neurocomportamentais também podem estar ligadas à depressão e ao tratamento com antidepressivo. Vários estudos relatam malformações fetais associadas com a exposição a antidepressivos no primeiro trimestre, mas não há padrão específico de defeitos em indivíduos para medicamentos ou classe de agentes. O uso por gestantes de ISRSs é associado a sinais neonatais transitórios e baixo risco de hipertensão

pulmonar no recém-nascido. A psicoterapia sozinha pode ser um tratamento adequado para algumas mulheres grávidas, entretanto, o tratamento farmacológico também pode ser necessário (Yonkers *et al.*, 2009).

A depressão durante a gravidez se não tratada pode ocasionar baixo peso ao nascer (Food & Drug Administration, 2018; Yonkers *et al.*, 2009), parto prematuro (Sit *et al.*, 2011), escores mais baixos de Apgar, baixa assistência pré-natal, falha em reconhecer ou relatar sinais de trabalho de parto e ainda um risco aumentado de abuso fetal, neonaticida ou suicídio materno (Food & Drug Administration, 2018).

A incidência de parto prematuro é significativamente maior em mulheres tratadas com ISRSs comparado com mulheres com depressão mas sem exposição ao ISRS e mulheres sem depressão (Eke *et al.*, 2016).

A saúde mental da mãe antes da concepção desempenha um papel crítico na regulação neurocomportamental do bebê (Gemmell *et al.*, 2017, 2018; Kiryanova *et al.*, 2016). Os efeitos do estresse antes da gestação são evidentes na concepção, bem como no comportamento do cuidar materno e induz aspectos dos distúrbios afetivos maternos. O tratamento perinatal com fluoxetina não previne os efeitos do estresse pré-gestacional no comportamento do cuidado materno, mas pode melhorar a saúde e o bem-estar das mães (Gemmell *et al.*, 2018).

Ahmed Abd & Jalil Fadd (2019); Creeley & Denton (2019) relatam em estudos independentes que a fluoxetina pode atravessar a placenta e causar efeitos adversos no desenvolvimento do coração e que o uso deste medicamento no primeiro trimestre está associado ao aumento do risco de malformações cardiovasculares. Ahmed Abd & Jalil Fadd (2019) dizem ainda que estas alterações podem aumentar com o aumento da dose deste medicamento.

Hendrick *et al.* (2003), numa investigação relacionada à transferência de ISRSs para a placenta, relatam que os níveis séricos destes medicamentos no cordão umbilical são menores que a quantidade encontrada no sangue da mãe. Eram diferentes os níveis encontrados no sangue da mãe e no cordão umbilical, sendo maior para a sertralina e depois para a fluoxetina. Então, possivelmente a sertralina seria considerada com menor

exposição fetal. A explicação para estas desigualdades provavelmente deve-se ao peso molecular, semivida ou mudança na ligação dos medicamentos às proteínas, a saber que quando unidos a proteínas, os medicamentos não atravessam a barreira da placenta.

Numa metanálise realizada em 2005 de estudos comparativos prospectivos, o risco relativo de malformações “major” com os antidepressivos (escitalopram, fluoxetina, luvoxamina, paroxetina, sertralina) foi de 2,01%. A conclusão foi que os antidepressivos mais atuais não estão relacionados a um perigo crescente de malformações “major” além de 1% a 3% na população em geral. Dentre os ISRSs, a fluoxetina é a mais investigada no período gestacional. Muitas investigações com este medicamento não apontam perigo elevado de aborto ou de malformações congénitas, sendo altamente utilizada e classificada com risco B pela FDA. De acordo com a FDA, o uso dos fármacos na gestação, a sertralina possui risco B, o escitalopram risco C e a paroxetina risco D (Costa *et al.*, 2010).

A exposição precoce à fluoxetina pode induzir alterações a longo prazo nos sistemas serotoninérgicos e outros sistemas cerebrais, que podem causar teratogenicidade (Creeley & Denton, 2019). No entanto, Yonkers *et al.* (2009) revelam que dados sobre a exposição ao ISRS não mostram informações consistentes para apoiar riscos teratogénicos morfológicos específicos. O uso concomitante de medicamentos ou hábitos de saúde podem confundir possíveis associações e criar desafios metodológicos nessa área de investigação.

Para Bonnet *et al.* (2007), o sistema nervoso central pode interferir no metabolismo dos tecidos mineralizados e pode monitorar as atividades das células ósseas. O processo de desenvolvimento e estímulo destas células estão associados a mecanismos neuroendócrinos, especialmente os correlacionados com o 5-HT. Existem explicações científicas de que o cloridrato de fluoxetina ao bloquear a recaptação da serotonina poderia levar à reabsorção óssea em ratos.

Quanto ao contato de crianças com antidepressivos através do leite materno, ela é normalmente baixa a muito baixa. Consideramos que quando tratamento antidepressivo estiver indicado em mulheres com depressão pós-parto, elas não devem

ser aconselhadas a interromper amamentação. É aconselhável sempre que haja uma avaliação de risco-benefício individual de cada paciente (Berle & Spigset, 2011).

Em relação às estruturas periodontais, vários estudos sugerem que transtornos mentais como estresse, depressão e ansiedade podem contribuir para o desenvolvimento de doença periodontal (Aguiar *et al.*, 2013). Estes autores relatam que a administração de fluoxetina pode diminuir a perda de tecido ósseo. A fluoxetina e o citalopram foram sugeridos ter também efeito anti-inflamatório, pois inibem seletivamente o recetor de sinalização endossomal “toll-like” e a produção de citocinas inflamatórias na artrite reumatóide (Mirzakouchaki *et al.*, 2011). Evidências sugerem que a eliminação dos agentes que provocam respostas inflamatórias em tecido periodontal é o tratamento de escolha para periodontite crônica, então o uso de fluoxetina pode reduzir a periodontite e gravidade da doença (Branco-de-Almeida *et al.*, 2012).

No tratamento ortodôntico, Mirhashemi *et al.* (2015) indicaram que a fluoxetina diminui a densidade óssea, o que resulta em consequente maior movimento dentário em ratos, logo pode haver maior taxa de movimentação dentária em doentes em tratamento com fluoxetina em comparação com aqueles que não utilizam estes medicamentos. Makrygiannakis *et al.* (2019) em seus estudos não observou diferenças com a administração de fluoxetina em relação à reabsorção associada ao movimento dentário ortodôntico. Os autores afirmam que são necessários mais estudos em humanos a respeito da movimentação ortodôntica e o uso de fluoxetina.

2.3 Odontogênese

2.3.1 Odontogênese e complexo dentino-pulpar

Esmalte, dentina e cemento são os três principais componentes construtivos de dentes humanos. A odontogênese é iniciada como produto da relação entre o epitélio oral e o subjacente ectomesênquima, gerando a banda epitelial primária e, em seguida, a lâmina dentária (Figuras 8 e 9). Em sequência, os germes dentários desenvolvem-se em cinco estádios que são as fases de botão, capuz, campânula, coroa e raiz. Estas fases desencadeiam o aparecimento e proliferação de células diferenciadas que originam a formação da dentina e do esmalte, através dos processos de dentinogênese e

amelogénese, respetivamente, a culminar na formação do dente. Dentinogénese, amelogénese, cementogénese e osteogénese correspondem à formação de dentina, esmalte, cimento e osso, respetivamente (Katchburian & Arana, 2012).

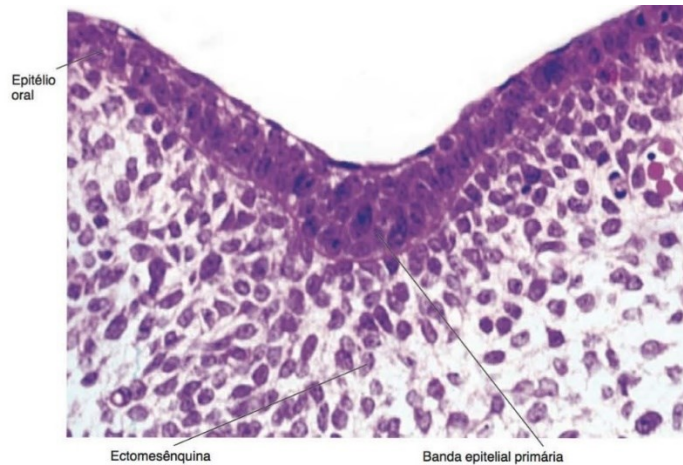


Figura 8 – Banda epitelial primária (Adaptado a partir de Katchburian & Arana, 2012).

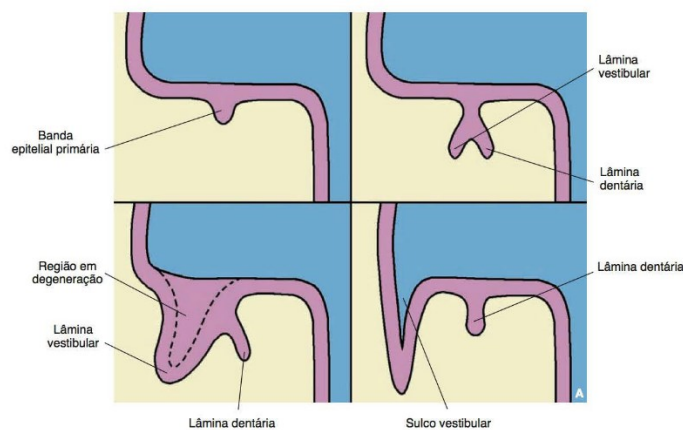


Figura 9 - Formação das lâminas vestibular e dentária a partir da banda epitelial primária (Adaptado a partir de Katchburian & Arana, 2012).

Morfologicamente, o desenvolvimento dentário começa com um espessamento do epitélio dentário para formar uma estrutura denominada lâmina dentária e as células começam a proliferar e invaginar em certas posições. A interação constante de sinais indutivos entre o epitélio e o mesénquima origina distintas partes anatómicas e funcionais do dente, medeia a diferenciação do epitélio em ameloblastos secretores de esmalte e do mesénquima em odontoblastos secretores de dentina. Estudos em genética

molecular identificam vários genes a atuar em estádios específicos do desenvolvimento dentário e a regular seu processo de padronização e diferenciação (Bei, 2015).

O verdadeiro início da formação de cada dente é caracterizado pela fase de botão (Figura 10), o que acontece a partir da 8ª semana de vida intra-uterina. Dez pequenas esférulas surgem em cada arco e invadem o ectomesênquima. Este acontecimento representa o início da formação dos germes dos dentes decíduos. Ocorre nesta fase uma discreta condensação das células do ectomesênquima ao redor da porção mais profunda da esférula epitelial e nesta região do ectomesênquima condensado aparecem duas importantes moléculas, a glicoproteína tenascina e o sindecán-1, uma proteoglicana rica em sulfato de heparano. As duas moléculas interagem com as próprias células ectomesenquimais, com outros elementos da matriz extracelular e com fatores de crescimento, principalmente com o fator de crescimento de fibroblastos, resultando a fase de capuz (Katchburian & Arana, 2012).

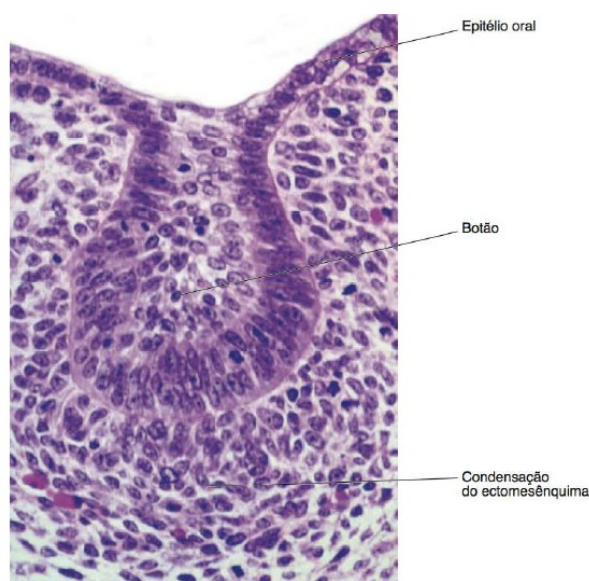


Figura 10 – Fase de botão (Adaptado a partir de Katchburian & Arana, 2012).

A acentuada multiplicação das células epiteliais e a observação de vários componentes no germe dentário caracterizam a fase de capuz (Figura 11). A partir desta fase, a porção epitelial exhibe diversas áreas diferentes e denomina-se órgão do esmalte, pois é responsável pela formação do esmalte dentário. O epitélio interno do órgão do esmalte é constituído pelas células posicionadas na concavidade adjacente à

condensação ectomesenquimal e o epitélio externo do órgão do esmalte é constituído pelas células localizadas na convexidade externa do capuz epitelial. O ectomesénquima cresce o seu grau de condensação e essa condensação celular, chamada de papila dentária a partir desta fase é encarregado pela formação da dentina e da polpa (Katchburian & Arana, 2012).

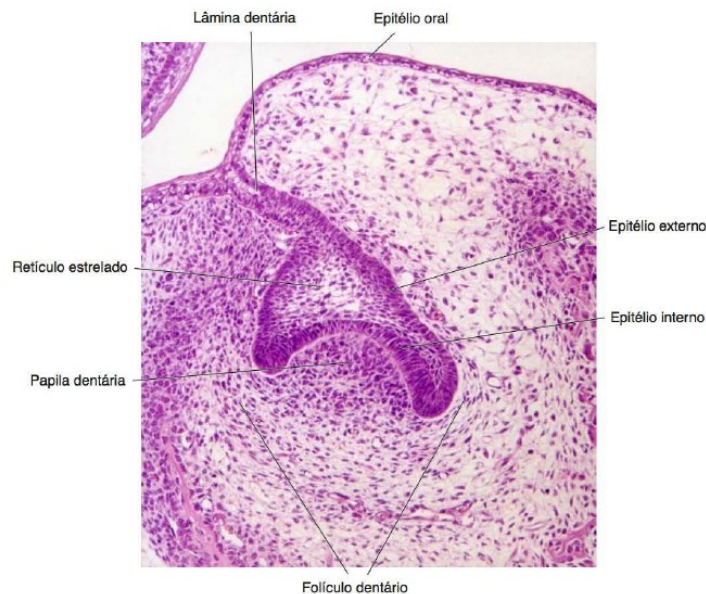


Figura 11 – Fase de capuz. Germe dentário e seus componentes (Adaptado a partir de Katchburian & Arana, 2012).

A partir da campânula (Figura 12) inicia-se a formação específica dos diversos tecidos que constituirão o dente e suas estruturas de suporte (Katchburian & Arana, 2012). Depois de concluída esta fase, o germe dentário possui a estrutura necessária para formar o dente e seus tecidos de suporte e proteção (Bei, 2015).

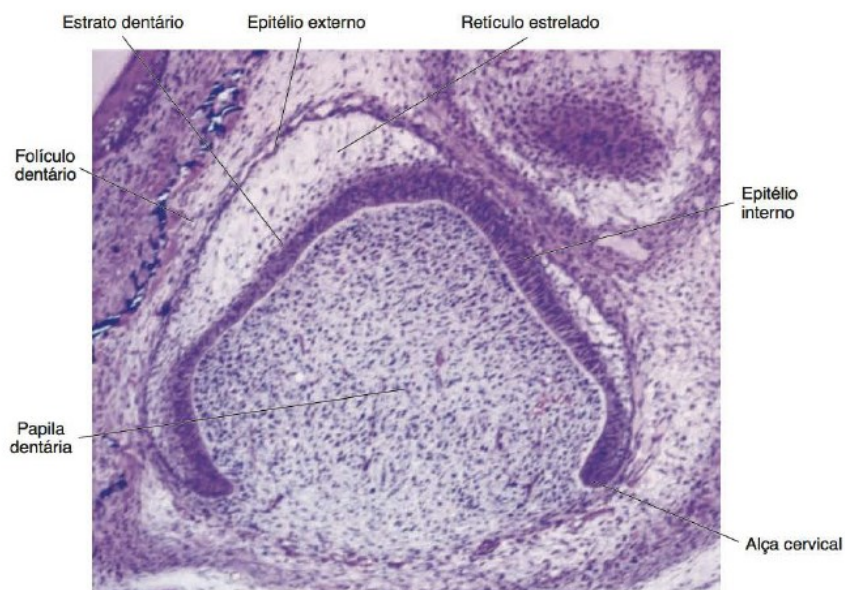


Figura 12 – Fase de campânula. Germe dentário e seus componentes (Adaptado a partir de Katchburian & Arana, 2012).

Na fase de campânula, os processos de morfogênese e diferenciação celular do germe dentário iniciam-se e há redução da divisão celular no órgão do esmalte e nas células ectomesenquimais. Identificam-se nesta fase o órgão de esmalte, a papila dentária e o folículo dentário. Todos assumem funções relativamente ao processo de formação do dente, constituindo, no seu conjunto, o chamado germe dentário. O germe dentário separa-se da lâmina dentária e do epitélio oral, a formação de dobras no epitélio interno determina a forma da coroa do dente. As células de epitélio interno (cilíndricas baixas com núcleo próximo à lâmina basal) tornam-se cilíndricas altas com o núcleo a se posicionar do lado oposto à papila dentária. Depois deste acontecimento, chamado de inversão da polaridade, essas células tornam-se pré-ameloblastos. Quase imediatamente após a inversão de polaridade das células do epitélio interno, também ocorrem mudanças na papila dentária adjacente. As células ectomesenquimais aumentam e alongam-se para tornarem-se primeiro pré-odontoblastos e depois odontoblastos (Nanci, 2013).

Na papila dentária adjacente a dentinogênese inicia-se antes da amelogênese. As células ectomesenquimais da região periférica param de se dividir, aumentam de tamanho e começam a sua diferenciação até tornarem-se odontoblastos. Estes passam a segregar a camada inicial de matriz de dentina. A diferenciação dos odontoblastos é induzida pelas células do epitélio interno do órgão do esmalte que são denominados pré-

ameloblastos após a inversão da sua polaridade. Com a primeira camada de dentina, em estadio posterior, completa-se a diferenciação dos pré-ameloblastos em ameloblastos e diversos produtos participam das várias interações epitélio-ectomesênquima como, por exemplo, fatores de crescimento, fatores de transcrição, moléculas de adesão, integrinas e elementos da matriz (Katchburian & Arana, 2012).

A fase da coroa caracteriza-se pela maturação dos odontoblastos e deposição de dentina, seguida de secreção de esmalte por ameloblastos para formar os tecidos mineralizados da futura coroa (Goldberg *et al.*, 2011). A deposição de dentina, de fora para dentro, e de esmalte, de dentro para fora, caracteriza, então, a fase de coroa, o que corresponde à dentinogénese e à amelogénese. No momento em que os acontecimentos de diferenciação atingem a região da alça cervical, fim da fase de coroa, os epitélios interno e externo do órgão do esmalte que formam a alça multiplicam-se na direção apical para incentivar a geração da radicular, o que caracteriza a fase da raiz. Nesta fase, o epitélio que resultou da multiplicação das duas camadas da alça cervical passa por uma dobra, formando o diafragma epitelial. As células epiteliais continuam a multiplicar e originam a bainha epitelial radicular de Hertwig. Como a continuidade da proliferação da bainha coincide com o princípio do processo de erupção do dente, enquanto vai sendo formada a raiz dentária, o germe dentário move-se no sentido coronário (Katchburian & Arana, 2012).

Através de uma série sequencial e recíproca de sinais transmitidos entre o epitélio e o mesênquima derivado da crista neural os dentes são formados. Cada camada de tecido estimula a outra a se diferenciar de uma maneira determinada com precisão, levando à formação de estruturas altamente especializadas, como os dentes (incisivos, caninos, pré-molares e molares) (Bei, 2015).

O princípio da evolução dos dentes clássico explica que os odontoblastos são derivados das células precursoras primitivas da papila dental (polpa primitiva) e que são encarregados pela secreção e maturação de pré-dentina e dentina (Figura 13) (Guo *et al.*, 2013). Então, o primeiro evento da dentinogénese é a diferenciação das células formadoras da dentina (Katchburian & Arana, 2012).

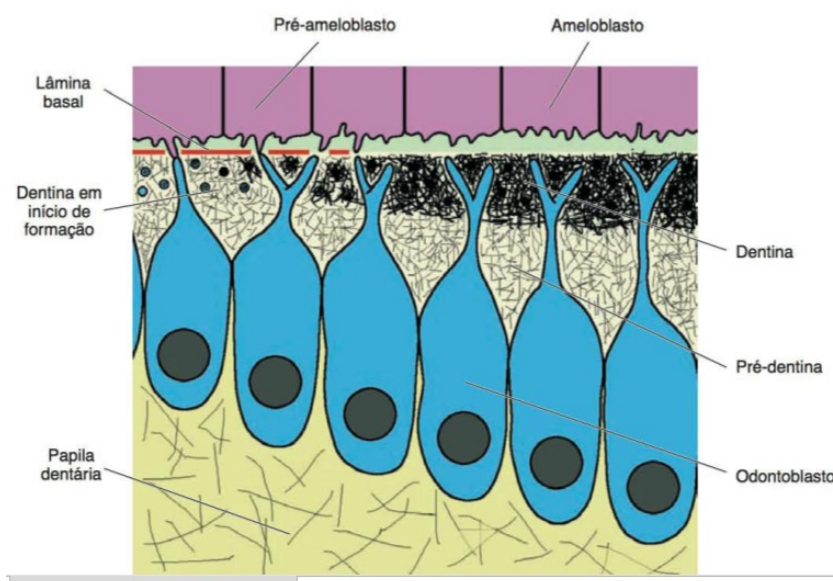


Figura 13: Fase inicial da dentinogênese (Adaptado a partir de Katchburian & Arana, 2012).

A maior parte dos tecidos mineralizados do dente é formada por dentina, esta é limitada pelo esmalte, estrutura altamente mineralizada e protetora e, na porção radicular, é envolvida por cimento, parte estrutural de suporte dentário na cavidade óssea. Na parte central do dente existe a polpa. A polpa é um tecido conjuntivo, portanto contém nervos e uma rede vascular conectada às estruturas circunvizinhas, o ligamento periodontal e o osso (Goldberg *et al.*, 2011).

A dentina, composta por 70% de matéria inorgânica, é menos mineralizada que o esmalte (97% de matéria inorgânica) e com maior mineralização que osso ou cimento (aproximadamente 65% de matéria inorgânica) (Goldberg *et al.*, 2011). A dentina é constituída de cerca de 18% de matéria orgânica e 12% de água. Dentre os componentes orgânicos, 85% é constituído por colagénio tipo I, 5% de colagénio tipo III e V e 10% por componentes de não colagenosos (Katchburian & Arana, 2012).

A biomineralização é o processo em que células coordenam a deposição de minerais. Este processo é mediado por células pelo qual a hidroxiapatite é depositada na matriz extracelular das estruturas esqueléticas. Moléculas estruturais e enzimas direcionam a entrada e fixação de sais minerais em ossos e tecidos dentários mineralizados (Goldberg *et al.*, 2011).

Após a diferenciação dos odontoblastos, o próximo passo na formação de dentina é a formação da matriz orgânica composta principalmente por fibras de colagénio. A fase mineral aparece dentro das vesículas da matriz como cristais únicos. Estes cristais crescem rapidamente e rompem os confinamentos das vesículas para espalharem-se e formar uma camada de matriz mineralizada. Após a mineralização, as proteínas não colagenosas produzidas pelos odontoblastos regulam a deposição mineral (Nanci, 2013).

2.3.2 Esmalte

As células produtoras de esmalte, ameloblastos, são de origem epitelial e sua diferenciação é fortemente ligada à diferenciação das células produtoras de dentina, os odontoblastos, que são de origem mesenquimal. O desenvolvimento do esmalte começa no terceiro trimestre da gravidez e a mineralização completa é alcançada seis meses após o nascimento (Moradian-Oldak, 2012).

O esmalte maduro é a estrutura tecidual mais rígida e mineralizada do corpo humano, consiste de uma estrutura altamente organizada de prismas entrelaçados e material inter-prismático (cristais de hidroxiapatite). É um tecido de extrema dureza, e esta organização estrutural e composição química fornecem a resistência mecânica necessária para suportar o uso ao longo da vida. Estruturalmente é constituído de 97% de material inorgânico, representado por fosfato de cálcio na conformação de cristais de hidroxiapatite, carbonato, sódio, magnésio, cloreto, potássio e flúor; 1% de material orgânico de essência maioritariamente constituída de proteínas, com raros hidratos de carbono e lípidos e por 2% de água (Smith *et al.*, 2017; Katchburian & Arana, 2012).

A formação do esmalte inicia-se quando os ameloblastos depositam uma delgada camada de matriz do esmalte rica em proteínas como amelogenina, enamulina (menor quantidade), tufelina. Estas proteínas têm a função de controlar o processo de crescimento dos cristais e mineralização do esmalte. A formação finaliza com a degradação das proteínas por proteinases, mineralização dos cristais de esmalte, eliminação das proteínas e a maturação, a originar um tecido altamente mineralizado. Os ameloblastos são perdidos com a erupção do dente (Tremillo-Maldonado *et al.*, 2019).

Smith *et al.* (2017) relatam que a amelogênese se situa em três estádios bem definidos, conhecidos como fase secretora, de transição e de maturação. O autor relata que durante a fase secretora, os ameloblastos se afastam da junção amelo-dentinária e secretam uma matriz protéica extracelular para preencher o espaço que eles deixam para trás. O estádio de transição começa quando a matriz atinge a espessura do futuro esmalte. Durante este período, diminui a secreção de proteínas da matriz e a reestruturação dos ameloblastos. Já no estádio de maturação, as proteínas da matriz são degradadas por proteases e substituídas por fluido tecidual. Há o aumento de transporte ativo de íons minerais para o fluido, o que impulsiona o crescimento de cristais de esmalte.

Nishio (2008), entretanto, refere que a formação do esmalte envolve apenas duas fases, sendo mais simplificada: secreção e maturação. No estádio de secreção, proteínas da matriz do esmalte como a amelogenina, ameloblastina e enamelinina e o enzima enamelinase são formados e secretados pelos ameloblastos. A amelogenina compreende cerca de 80 a 90% da matéria orgânica na fase secretora da amelogênese, já a ameloblastina e a enamelinina constituem cerca de 5% e 3% a 5%, respectivamente. A falta de uma dessas substâncias pode ocasionar deficiência na constituição dentária, como uma hipoplasia do esmalte de variadas intensidades de gravidade.

O desenvolvimento do esmalte expressa a codificação de um respeitável grupo de genes que codificam a formação de proteínas essenciais para a produção desse tecido dentário. A sua formação é um complexo processo biológico, no entanto organizado (Nishio, 2008).

2.3.3 Alterações do desenvolvimento

Várias são as alterações que podem ocorrer durante o desenvolvimento dentário. A amelogênese imperfeita é uma doença genética hereditária que compreende um grupo de malformações do esmalte com diferentes alterações (Tremillo-Maldonado *et al.*, 2019). Amelogênese é o nome dado a um grupo heterogêneo de condições caracterizado por defeitos herdados do esmalte em desenvolvimento. A amelogênese envolve muitas atividades, por exemplo, a formação de uma matriz protéica temporária

condutora de mineralização seguida da remoção desta matriz por endocitose, transporte de íons e regulação do pH e apoptose. Caso ocorram falhas, também durante qualquer um desses estádios ou em algum processo que envolve os numerosos desenvolvimentos e regulações podem levar ao desenvolvimento anormal do esmalte e patologias que afetam a sua saúde (Lacruz *et al.*, 2017; Wright *et al.*, 2015).

Algumas etapas envolvidas na formação de esmalte são provavelmente sensíveis a perturbações que levam a ameloblastos anormais. Secreção e processamento anormais da matriz extracelular do esmalte pode resultar de diferentes mutações alélicas e não paralelas, fenótipos resultantes da expressão génica alterada, produtos génicos variados e que pode afetar a quantidade, estrutura e/ou composição de esmalte (Wright *et al.*, 2015).

Na amelogénese imperfeita, o esmalte é anormalmente fino, macio e frágil. A cor dos elementos dentários diversifica entre o amarelo e o castanho, e seu tamanho altera a depender da espessura do esmalte, podendo a parte superficial apresentar-se lisa ou áspera. A má coloração, função e estética podem resultar em problemas ao doente, como perda precoce de dentes, dor, vergonha e dificuldades durante a alimentação. Em 1991 foi identificado pela primeira vez que mutações no gene AMELX, responsável pela codificação de uma proteína da matriz extracelular secretada por ameloblastos durante a formação do esmalte, era causa de amelogénese imperfeita. Mais recentemente, sabe-se que mutações em pelo menos dezoito genes causam amelogénese imperfeita sem estar associada à presença de outros problemas de saúde, com muitos mais implicados na amelogénese imperfeita síndrômica (Smith *et al.*, 2017). Parece que a atual lista de genes candidatos à amelogénese imperfeita representa apenas cerca de metade de todos os genes não síndrômicos (Bartlett & Simmer, 2015). Smith *et al.* (2017) falam que algumas das proteínas codificadas têm papéis bem documentados na amelogénese, porém sugere que mais investigações são necessárias para entender as vias e processos essenciais para o desenvolvimento de esmalte saudável.

Além da amelogénese imperfeita, existem outras anomalias dentárias do desenvolvimento muito encontradas na clínica de medicina dentária e que acarretam problemas estéticos e funcionais, como mastigação e fonação, comprometendo a qualidade de vida dos doentes. A dentinogénese imperfeita e as displasias dentinárias

compreendem anomalias estruturais. A dentinogênese imperfeita é caracterizada pela presença de raízes curtas e finas, por coroas redondas, com compressão cervical e o esmalte mais frágil, exibindo a dentina. A sua etiologia ainda não está bem elucidada, mas pesquisas indicam que o fator causal está relacionado com mutações nos genes COL1A1 e COL1A2 (genes que induzem a síntese de colagénio tipo I), o que fortalece a relevância dos componentes da matriz extracelular na constituição dos dentes (Mafra *et al.*, 2012).

A hipodontia e hiperdontia também são alterações do desenvolvimento dentário. A primeira compreende condições como microdontia, dentes conóides e impacção de dentes decíduos. Anomalias congénitas ou síndromes podem estar relacionadas à hipodontia que acontece por falta de criação de frações dos botões epiteliais a partir da lâmina dentária. A hiperdontia é caracterizada pela criação dos dentes em quantidade maior que o normal e pode ser o efeito da maior atividade da lâmina dentária, a qual origina botões epiteliais excessivamente, ou portadores de displasia cleidocraniana (Mafra *et al.*, 2012).

Várias dessas anomalias são resultado da expressão de moléculas que atuam em fases da odontogênese, podendo ou não existir a interferência de fatores ambientais. Por ser a odontogênese um complexo fenómeno biológico, altamente regulado, com vários sistemas envolvidos, na qual ocorre a participação de diversos fatores, resultando na criação dos tecidos dentários e periodontais, é importante ter conhecimento dos genes abrangidos que codificam fatores de transcrição, fatores de crescimento e componentes da matriz extracelular, os quais podem regular os acontecimentos deste processo. O entendimento sobre as vias moleculares da odontogênese, bem como da forma pela qual se associam, consiste uma dificuldade. O estudo das anomalias dentárias do desenvolvimento, seu funcionamento e interação, principalmente com fatores ambientais, leva a um maior conhecimento das manifestações relacionadas às referenciadas patologias (Mafra *et al.*, 2012; Smith *et al.*, 2017).

III. CONCLUSÃO

Mulheres na idade fértil e principalmente durante a gravidez e período pós-parto podem desenvolver comumente a depressão (Klinger & Merlob, 2008), logo, é muito provável que as mulheres grávidas diagnosticadas com depressão sejam submetidas a tratamento com antidepressivos (Yonkers *et al.*, 2014). Diante da necessidade da utilização destes medicamentos durante e após a gravidez, a fluoxetina é o tratamento mais prescrito pela sua relativa segurança e tolerabilidade (Costa *et al.*, 2010; Creeley & Denton, 2019; Kiryanova *et al.*, 2013).

A escolha da droga é fundamental, pois várias podem penetrar a placenta e algumas delas apresentam potencial teratogénico sobre o embrião. Isto pode desencadear problemas no desenvolvimento embrionário, especialmente nos três meses iniciais de gestação, por conta da rapidez com que acontecem a multiplicação e diferenciação das células, o que pode dar oportunidade para que o medicamento provoque alterações ao feto (Campigotto *et al.*, 2008).

O crescente uso dos ISRSs leva a uma clara necessidade de entender melhor as consequências da exposição ao ISRS para os seus filhos. É importante saber identificar medicamentos efetivos no cuidado materno com redução dos efeitos danosos ao feto. Para isto, conhecer a farmacocinética, as transferências placentárias de drogas utilizadas também são importantes para a atuação profissional.

A serotonina controla muitos processos do desenvolvimento ao longo da embriogénese (Lauder *et al.*, 2000). Neurônios serotoninérgicos comprovam a participação da serotonina no desenvolvimento embrionário e algumas evidências relatam que o 5-HT está comprometido com a evolução de muitos tecidos, intercedendo interações epitélio-mesenquimais significativas. Então, qualquer perturbação no sistema serotoninérgico pode acarretar problemas no desenvolvimento dos tecidos a ele associados, incluindo o desenvolvimento dentário (Moiseiwitsch, 2000).

Normalmente, os mecanismos serotoninérgicos possuem uma estabilidade entre si dentro das células. A interrupção desse equilíbrio ao utilizar medicações, como, por

exemplo, os ISRSs, dentre eles a fluoxetina, pode interferir no metabolismo de alguns tecidos (Warden & Haney, 2008).

O desenvolvimento dentário é um processo particularmente sensível à concentração de serotonina. Mesmo que o relato desses efeitos não garanta uma alteração na prescrição da prática médica dos ISRSs, é aconselhável para as mulheres que tomam estes medicamentos durante a gravidez tenham seus filhos examinados na idade apropriada quanto à possibilidade de anomalias dentárias a fim de tratamento precoce de qualquer anomalia.

A literatura mostra que a serotonina é uma substância importante no desenvolvimento de diferentes tecidos, a incluir o desenvolvimento dentário e evidencia a interferência dos ISRSs no desenvolvimento de diversas estruturas, principalmente ósseas. Os estudos realizados apontam que a exposição crônica a doses terapêuticas de fluoxetina é capaz de alterar o desenvolvimento do sistema serotoninérgico e, consequentemente, alterar a odontogênese e o desenvolvimento dos tecidos mineralizados dos dentes.

Em suma, conhecer o processo de desenvolvimento dentário, possíveis anomalias associadas a este desenvolvimento, possíveis causas associadas a estas anomalias, bem como conhecer tratamentos farmacológicos maternos com menores danos fetais e alterações que algumas drogas podem ocasionar no feto são importantes para o correto diagnóstico, tratamento e garantia de uma boa atuação profissional dentro da prática da medicina dentária.

IV. REFERÊNCIAS

- Aguiar, J. C. A., Gomes, E. P. P., Fonseca-Silva, T., Velloso, N. A., Vieira, L. T., Fernandes, M. F., Santos, S. H. S., Neto, J. F. R., De-Paula, A. M. B., & Guimarães, A. L. S. (2013). Fluoxetine reduces periodontal disease progression in a conditioned fear stress model in rats. *Journal of Periodontal Research*, 48(5), 632–637. <https://doi.org/10.1111/jre.12049>
- Ahmed Abd, M., & Jalil Fadd, K. A. (2019). Histological and Histochemical Alternations in the Fetal Heart Tissue of Maternal Prozac Exposure. *International Journal of Pharmacology*, 15(3), 318–326. <https://doi.org/10.3923/ijp.2019.318.326>
- Andrade, R. V. de, Silva, A. F., Frederico, ;, Moreira, Neiva Helisbetânia, ;, Santos, P. S., Ferreira Dantas, H., Fereira De Almeida, I., Leandra, ;, Lobo, P. B., & Nascimento, M. A. (2003). A Atuação dos Neurotransmissores na Depressão. *Faculdade de Farmácia Do Planalto Central/União Educacional Do Planalto Central –UNIPLAC*, 1–4. <http://www.saudeemmovimento.com.br/revista/artigos/cienciasfarmaceuticas/v1n1a6.pdf>
- Artigas, F. (2013). Serotonin recetors involved in antidepressant effects. *PharmacolTher*, 137, 119–31. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.09.006>
- Bartlett, J. D., & Simmer, J. P. (2015). New perspectives on amelotin and amelogenesis. *Journal of Dental Research*, 94(5), 642–644. <https://doi.org/10.1177/0022034515572442>
- Bei, M. (2015). Molecular Genetics of Tooth Development. *Curr Opin Genet Dev*, 19(5), 504–510. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-405945-0.00022-3>
- Belik, J. (2008). Fetal and Neonatal Effects of Maternal Drug Treatment for Depression. *Seminars in Perinatology*, 32(5), 350–354. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2008.08.001>
- Berle, J. Ø., & Spigset, O. (2011). Antidepressant Use During Breastfeeding. *Current Women's Health Reviews*, 7(1), 28–24.
- Bonnet, N., Bernard, P., Beaupied, H., Bizot, J. C., Trovero, F., Courteix, D., & Benhamou, C. L. (2007). Various effects of antidepressant drugs on bone microarchitecture, mechanical properties and bone remodeling. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 221(1), 111–118. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2007.02.005>
- Bonnin, A., & Levitt, P. (2011). Fetal, maternal, and placental sources of serotonin and new implications for developmental programming of the brain. *Neuroscience*, 197, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.10.005>
- Branco-de-Almeida, L. S., Franco, G. C. N., Castro, M. L., Dos Santos, J. G., Anbinder, A. L., Cortelli, S. C., Kajiya, M., TKawai, O., & Rosalen, P. L. (2012). Fluoxetine inhibits inflammatory response and bone loss in a rat model of ligature-induced periodontitis. *J Periodontol*, 83(5), 664–671. <https://doi.org/10.1902/jop.2011.110370>
- Campigotto, K. F., Teixeira, J. J. V., Cano, F. G., Sanches, A. C. C., Cano, M. F. F., & Guimarães, D. S. L. (2008). Detecção de risco de interações entre fármacos antidepressivos e associados prescritos a pacientes adultos. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 35(1), 1–5. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832008000100001>
- Carvalho, A. (2017). Depressão e outras perturbações mentais comuns: enquadramento global e nacional e referência de recurso em casos emergentes. *Direção-Geral Da*

- Saúde (DGS), 3–15.
- Cavalli, R. de C., Baraldi, C. de O., & Cunha, S. P. da. (2006). Transferência placentária de drogas. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 28(9), 557–564. <https://doi.org/10.1590/s0100-72032006000900009>
- Clements, C. c, Castro, V. M., Blumenthal, S. R., Rosenfield, H. R., Murphy, S. N., Fava, M., Erb, J. L., & Churchill, S. E. (2015). Prenatal antidepressant exposure is associated with risk for attention deficit-hyperactivity disorder but not autism spectrum disorder in a large health system. *Mol Psychiatry*, 20(6), 727–734. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.90>. Prenatal
- Correia-Leite de Marcelos, P. G., Regueira, L. S., Santiago-Jaegger, I. M., Cruz Perez, D. E., de Moraes Ramos-Perez, F. M., Evêncio Neto, J., & Baratella-Evêncio, L. (2015). Effects of treatment with fluoxetine on mandibular development: A morphological study in rats. *Acta Histochemica*, 117(6), 582–589. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2015.05.005>
- Costa, C., Reis, C., & Coelho, R. (2010). Uso de psicofármacos na gravidez. *Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa*, 4(2), 101–111.
- Creeley, C. E., & Denton, L. K. (2019). Use of prescribed psychotropics during pregnancy: A systematic review of pregnancy, neonatal, and childhood outcomes. *Brain Sciences*, 9(9), 1–42. <https://doi.org/10.3390/brainsci9090235>
- David, D. J., & Gardier, A. M. (2016). The pharmacological basis of the serotonin system: Application to antidepressant response. *Encephale*, 42(3), 255–263. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2016.03.012>
- Dhenain, T., Côté, F., & Coman, T. (2019). Serotonin and orthodontic tooth movement. *Biochimie*, 161, 73–79. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2019.04.002>
- Direção Geral da Saúde. (2012, 30 de dezembro). *Norma nº 034/2012: Terapêutica Farmacológica da Depressão major e da sua recorrência no adulto*. Recuperado em 08/03/2020 em <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0342012-de-30122012-png.aspx>
- Ducy, P., & Karsenty, G. (2010). The two faces of serotonin in bone biology. *J. Cell Biol.*, 191(1), 7–13. <https://doi.org/10.1083/jcb.201006123>
- Eke, A. C., Saccone, G., & Berghella, V. (2016). Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 123(12), 1900–1907. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14144>
- Food & Drug Administration (2018, março). *Drug Safety Communication: Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressant use during pregnancy and reports of a rare heart and lung condition in newborn babies*. U. S. Food and Drug Administration, EUA. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-selective-serotonin-reuptake-inhibitor-ssri-antidepressant-use-during>
- Fluoxetina. (2020, 04 de abril). Na Wikipedia. <http://pt.wikipedia.org/wiki/Fluoxetina>
- Fouquet, G., Coman, T., Hermine, O., & Côté, F. (2018). Serotonin, hematopoiesis and stem cells. *Pharmacological Research*, 140, 67–74. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.08.005>
- Gammel, M., Harmeyer, D., Bögi, E., Fillet, M., Hill, L. A., Hammond, G. L., Charlier, T. D., & Pawluski, J. L. (2018). Perinatal fluoxetine increases hippocampal neurogenesis and reverses the lasting effects of pre-gestational stress on serum corticosterone, but not on maternal behavior, in the rat dam. *Behavioural Brain Research*, 339(September 2017), 222–231. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.11.038>

- Gemmel, M., Hazlett, M., Bögi, E., De Lacalle, S., Hill, L. A., Kokras, N., Hammond, G. L., Dalla, C., Charlier, T. D., & Pawluski, J. L. (2017). Perinatal fluoxetine effects on social play, the HPA system, and hippocampal plasticity in pre-adolescent male and female rats: Interactions with pre-gestational maternal stress. *Psychoneuroendocrinology*, 84(May), 159–171. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.07.480>
- Glover, M. E., & Clinton, S. M. C. (2016). Of rodents and humans: a comparative review of the neurobehavioral effects of early life SSRI exposure in preclinical and clinical research. *Int J Dev Neurosci*, 51, 50–72. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2016.04.008>.
- Goldberg, M., Kulkarni, A. B., Young, M., & Boskey, A. (2011). Dentin: Structure, composition and mineralization. *Frontiers in Bioscience - Elite*, 3 E(2), 711–735. <https://doi.org/10.2741/e281>
- Göthert, M. (2013). Serotonin discovery and stepwise disclosure of 5-HT recetor complexity over four decades. Part I. General background and discovery of serotonin as a basis for 5-HT recetor identification. *Pharmacological Reports*, 65(4), 771–786. [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(13\)71059-4](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(13)71059-4)
- Guedes-Pinto, A. C., & Mello-Moura, A. C. V. (2016). *Odontopediatria* (Santos (ed.); 9th ed.).
- Guo, L., Li, J., Qiao, X., Yu, M., Tang, W., Wang, H., Guo, W., & Tian, W. (2013). Comparison of Odontogenic Differentiation of Human Dental Follicle Cells and Human Dental Papilla Cells. *PLoS ONE*, 8(4), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062332>
- Gustafsson, B., Thommesen, L., Stunes, A., Tommeras, K., Westbroek, I., Waldum, H., Slordahl, K., Tamburstuen, M., Reseland, J., & Syversen, U. (2006). Serotonin and fluoxetine modulate bone cell function in vitro. *J Cell Biochem*, 98, 139–151. <https://doi.org/10.1002/jcb.20734>
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2017). *Tratado de Fisiologia Médica* (Elsevier (ed.); 13th ed.).
- Hendrick, V., Stowe, Z. N., Altshuler, L. L., Hwang, S., Lee, E., & Haynes, D. (2003). Placental passage of antidepressant medications. *American Journal of Psychiatry*, 160(5), 993–996. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.5.993>
- Jaegger, I. M. S. (2015). *Aspectos morfológicos e imunohistoquímico da dentinogênese e pulpogênese em prole de ratas tratadas com fluoxetina durante a gestação e lactação* [Tese de Doutorado, Universidade Federal de Pernambuco]. Repositório. <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/16252>
- Katchburian, E., & Arana, V. (2012). *Histologia e embriologia oral* (Guanabara Koogan (ed.); 3rd ed.).
- Kindberg, A. A., & Bush, J. O. (2019). Cellular organization and boundary formation in craniofacial development. *Genesis*, 57(1), 1–35. <https://doi.org/10.1002/dvg.23271>
- Kiryanova, V., Meunier, S. J., Vecchiarelli, H. A., Hill, M. N., & Dyck, R. H. (2016). Effects of maternal stress and perinatal fluoxetine exposure on behavioral outcomes of adult male offspring. *Neuroscience*, 320, 281–296. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.01.064>
- Kiryanova, Veronika, McAllister, B. B., & Dyck, R. H. (2013). Long-term outcomes of developmental exposure to fluoxetine: A review of the animal literature. *Developmental Neuroscience*, 35(6), 437–449. <https://doi.org/10.1159/000355709>
- Klinger, G., & Merlob, P. (2008). Selective serotonin reuptake inhibitor induced neonatal abstinence syndrome. *Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*, 45(2), 107–113.


- Lacruz, R. S., Habelitz, S., Wright, J. T., & Paine, M. L. (2017). Dental enamel formation and implications for oral health and disease. *Physiological Reviews*, 97(3), 939–993. <https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2016>
- Lauder, J. M., Wilkie, M. B., Wu, C., & Singh, S. (2000). Expression of 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} and 5-HT_{2C} receptors in the mouse embryo. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 18, 653–662. [https://doi.org/10.1016/S0736-5748\(00\)00032-0](https://doi.org/10.1016/S0736-5748(00)00032-0)
- Mafrá, R. P., Vasconcelos, R. G., & Vasconcelos, M. G. (2012). Desenvolvimento dental: aspectos morfogênicos e relações com as anomalias dentárias do desenvolvimento. *Rev. Bras. Odontol.*, 69(2), 232–237. <https://doi.org/10.18363/rbo.v69n2.p.232>
- Makrygiannakis, M. A., Kaklamanos, E. G., & Athanasiou, A. E. (2019). Effects of systemic medication on root resorption associated with orthodontic tooth movement: A systematic review of animal studies. *European Journal of Orthodontics*, 41(4), 346–359. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjy048>
- Mirhashemi, Amir Hossein Akhoundi, M. S. A., Sheikhzadeh, Sedigheh Momeni, N., Dehpour, Ahmadreza Alaeddini, Mojgan Kheirandish, Yasaman Homa, F., & Ansari, E. (2015). Effect of Fluoxetine Consumption on Orthodontic Tooth Movement in Rats. *Journal of Dentistry*, 12(12), 882–889.
- Mirzakouchaki, B., Firoozi, F., & Shahrabaf, S. (2011). Effect of psychological stress on orthodontic tooth movement in rats. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 16(2), 882–889. <https://doi.org/10.4317/medoral.16.e285>
- Moiseiwitsch, J. R. D. (2000). The role of serotonin and during craniofacial development. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, 11(2), 230–239. <https://doi.org/10.1177/10454411000110020601>
- Moiseiwitsch, J. R. D., & Lauder, J. M. (1996). Pergamon IN ORGANOTYPIC CULTURE BY THE. *Archs Oral Biol*, 41(2), 161–165. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(95\)00117-4](https://doi.org/10.1016/0003-9969(95)00117-4)
- Moiseiwitsch, J. R. D., Raymond, J. R., Tamir, H., & Lauder, J. M. (1998). Regulation by serotonin of tooth-germ morphogenesis and gene expression in mouse mandibular explant cultures. *Archives of Oral Biology*, 43(10), 789–800. [https://doi.org/10.1016/S0003-9969\(98\)00067-3](https://doi.org/10.1016/S0003-9969(98)00067-3)
- Moradian-Oldak, J. (2012). Protein-mediated enamel mineralization. *Frontiers in Bioscience*, 17(6), 1996–2023. <https://doi.org/10.2741/4034>
- Moreno, R. A., Moreno, D. H., & Soares, M. B. M. (1999). Psicofarmacologia de antidepressivos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 21, 24–40. <https://doi.org/10.1590/S1516-44461999000500006>
- Nanci, A. (2013). *Ten Cate histologia oral: desenvolvimento, estrutura e função* (Elsevier (ed.); 8th ed.).
- Nishio, C. (2008). Formação do esmalte dentário, novas descobertas, novos horizontes. *Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial*, 13(4), 17–18. <https://doi.org/10.1590/s1415-54192008000400002>
- Ornoy, A. (2017). Neurobehavioral risks of SSRIs in pregnancy: Comparing human and animal data. *Reproductive Toxicology*, 72, 191–200. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2017.05.003>
- Ornoy, A. (2020). Craniofacial malformations and their association with brain development: the importance of a multidisciplinary approach for treatment. *Odontology*, 108(1), 1–15. <https://doi.org/10.1007/s10266-019-00433-7>
- Regueira, L. S., Marcelos, P. G. C. L. de, Santiago-Jaegger, I. M., Perez, D. E. da C., Evêncio Neto, J., & Baratella-Evêncio, L. (2017). Fluoxetine effects on

- periodontogenesis: Histomorphometrical and immunohistochemical analyses in rats. *Journal of Applied Oral Science*, 25(2), 159–167. <https://doi.org/10.1590/1678-77572015-0564>
- Riksen, E. A., Kalvik, A., Brookes, S., Hynne, A., L. Snead, M., Lyngstadaas, S. P., & Reseland, J. E. (2011). Fluoride reduces the expression of enamel proteins and cytokines in an ameloblast-derived cell line. *Archives of Oral Biology*, 56(4), 324–330. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2010.10.024>
- Salari, A. A., Fatehi-Gharehlar, L., Motayagheni, N., & Homberg, J. R. (2016). Fluoxetine normalizes the effects of prenatal maternal stress on depression- and anxiety-like behaviors in mouse dams and male offspring. *Behavioural Brain Research*, 311, 354–367. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.05.062>
- Santiago, I. M. de A., Regueira, L. S., Correia, P. G., de Alcântara, R. J. B., Neto, J. E., & Baratella-Evêncio, L. (2013). Morphological aspects of dentin-pulp complex development in the offspring of rats treated with fluoxetine during pregnancy. *Brazilian Journal of Oral Sciences*, 12(1), 30–36. <https://doi.org/10.1590/S1677-32252013000100007>
- SANTIAGO, I., REGUEIRA, L., CORREIA, P., ALCÂNTARA, R., EVÊNCIO NETO, J., & BARATELLA-EVÊNCIO, L. (2013). Efeitos da Utilização do Cloridrato de Fluoxetina Sobre o Desenvolvimento de Tecidos Mineralizados de Ratos: Revisão Sistemática. *Revista Brasileira de Ciências Da Saúde*, 17(2), 181–188. <https://doi.org/10.4034/rbcs.2013.17.02.12>
- Santos, R. N. A. (2011). *Aspectos histológicos e histométricos do desenvolvimento do ligamento periodontal de primeiros molares de ratos tratados com fluoxetina* [Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Pernambuco]. Repositório. <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/8296>
- Serotonina. (2020, 04 de abril). Na wikipedia. [Hhps://pt.wikipedia.org/wiki/Serotonina](https://pt.wikipedia.org/wiki/Serotonina)
- Shuey, D. L., Sadler, T. W., & Lauder, J. M. (1992). Serotonin as a regulator of craniofacial morphogenesis: site specific malformations following exposure to serotonin uptake inhibitors. *Teratology*, 46, 367–378. <https://doi.org/10.1002/tera.1420460407>
- Silva, I. H. M., Leão, J. C., Evêncio, L. B., Porter, S. R., & de Castro, R. M. (2010). Morphological analysis of the enamel organ in rats treated with fluoxetine. *Clinics*, 65(1), 61–65. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322010000100010>
- Sit, D., Perel, J., Wiesniewski, S., Helsel, J., Luther, J. F., & Wisner, K. L. (2011). Mother-Infant Antidepressant Levels, Maternal Depression and Perinatal Events. *J Clin Psychiatry*, 72(7), 994–1001. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06461>
- Smith, C. E. L., Poulter, J. A., Antanaviciute, A., Kirkham, J., Brookes, S. J., Inglehearn, C. F., & Mighell, A. J. (2017). Amelogenesis imperfecta; genes, proteins, and pathways. *Frontiers in Physiology*, 8(JUN), 1–22. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00435>
- Soares, P. J. R. (2005). Fluoxetina. *Part of the International Journal of Psychiatry*, 10(12). <http://www.polbr.med.br/ano05/artigo1205b.php>
- Stahl, S. M. (2004). Selectivity of SSRIs: individualising patient care through rational treatment choices. *Int J Psychiatry in Clinical Practice*, 8, 3–10. <https://doi.org/10.1080/13651500410005487>
- Telles-correia, D., Guerreiro, D. F., Oliveira, S., & Figueira, M. L. (2007). DIFERENÇAS FARMACODINÂMICAS E FARMACOCINÉTICAS ENTRE OS SSRI Implicações na Prática Clínica. *Acta Med Port*, 20, 167–174.
- Tremillo-Maldonado, O., Molina-Frechero, N., González-González, R., & Bologna-Molina, R. (2019). Alteración del gen AMELX en amelogenesis imperfecta. Una

- breve revisión. *GACETA MÉDICA DE MÉXICO*, 155(1), 101–107.
<https://doi.org/10.24875/gmm.18003604>
- Ververs, T., Kaasenbrood, H., Visser, G., Schobben, F., De Jong-Van Den Berg, L., & Egberts, T. (2006). Prevalence and patterns of antidepressant drug use during pregnancy. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 62(10), 863–870.
<https://doi.org/10.1007/s00228-006-0177-0>
- Warden, S. J., & Haney, E. M. (2008). Skeletal effects of serotonin (5-hydroxytryptamine) transporter inhibition: evidence from in vitro and animal-based studies Stuart. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 8(2), 121–132.
- Wright, J. T., Carrion, I. A., & Morris, C. (2015). The molecular basis of hereditary enamel defects in humans. *Journal of Dental Research*, 94(1), 52–61.
<https://doi.org/10.1177/0022034514556708>
- Yonkers, K. A., Blackwell, K. A., & Forray, A. (2014). Antidepressant use in pregnant and postpartum women. *Annu Rev Clin Psychol*, 10, 369–392.
<https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153626>
- Yonkers, K. A., Wisner, K. L., Stewart, D. E., & Oberlander, T. F. (2009). The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*, 114(3), 703–713.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181ba0632>

ANEXOS

Autorizações dos autores para uso de imagens.



Deborah Diniz Fonseca <dddfonseca@gmail.com>
para vearana ▾


ter., 7 de abr. 18:10

Boa tarde, Professor Victor Arana.

Venho através deste email solicitar encarecidamente a autorização do senhor para utilização de algumas figuras/imagens do livro Histologia e Embriologia Oral 3a edição, 2012, em minha tese. São as figuras 6.2, 6.3A, 6.6A, 6.10, 6.13 do capítulo 6 e figura 7.2 do capítulo 7.
Sou aluna do 5 ano do curso Medicina Dentária do Instituto Universitário Egas Moniz em Almada-Monte da Caparica, Portugal.

Desde já, agradeço a atenção.
Meus sinceros cumprimentos!

--
Déborah D. Diniz Fonseca



Victor Arana
para mim ▾


qua., 8 de abr. 22:00

Boa tarde Deborah,

Pode citar as figuras mencionadas. Só precisa citar na legenda de cada uma delas a origem, seguindo as normas locais de estilo de citações.
Boa sorte na sua Tese e na conclusão do seu curso.

Att,
Prof. Victor Arana

Prof. Dr. Victor Elias Arana-Chavez
Professor Titular



Déborah Diniz Fonseca <dddfonseca@gmail.com>
para stwarden ▾


ter., 7 de abr. 18:31

Good afternoon Professor!

My name is Déborah Fonseca and I am a student of Master's Dental Medicine course at Instituto Universitário Egas Moniz, Almada-Costa da Caparica, Portugal.
I come through this email to request authorization to use the image/figure (Figures 1 and 3) for my thesis of the brilliant work:
Warden, S. J., & Haney, E. M. (2008). Skeletal effects of serotonin (5-hydroxytryptamine) transporter inhibition: evidence from in vitro and animal-based studies. J Musculoskelet Neuronal Interact, 8 (2), 121–132.

My sincere greetings!

--
Déborah D. Diniz Fonseca



Warden, Stuart J <stwarden@iu.edu>
para mim ▾

ter., 7 de abr. 18:44

inglês ▾ > português ▾ Traduzir mensagem Desativar para: inglês ×

Yes, you can use the figures in your thesis with complete reference to the citation.
Regards,
Stuart

From: Déborah Diniz Fonseca <dddfonseca@gmail.com>
Sent: Tuesday, April 7, 2020, 1:31 PM

Almada-Costa da Caparica, Portugal.

I come through this email to request authorization to use the image/figure (Figures 2, 3, 4) for my thesis of the brilliant work:

David, D. J., & Gardier, A. M. (2016). The pharmacological basis of the serotonin system: Application to antidepressant response. *Encephale*, 42(3), 255–263. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2016.03.012>

My sincere greetings!

—
Déborah Diniz Fonseca



Denis DAVID

para mim ▾

qui., 16 de abr. 17:07



inglês ▾



português ▾

[Traduzir mensagem](#)

[Desativar para: inglês ×](#)

Hi

You can use the figure for your thesis however for any publication you will have to ask Elsevier.

Best

Denis **DAVID**

Pr Denis **DAVID**
Université Paris-Saclay
Fac Pharmacie
5, rue J-B Clement, Tour D1, 2e etage